

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Diagnóstico positivo de tumores con citrato de galio 67**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Fernando Arnaiz Bueno**

**Madrid, 2015**

R. 644. 460



DE 616-006-073,7  
ARN.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

BIBLIOTECA UCM



5309494882

DIAGNOSTICO  
POSITIVO  
DE TUMORES  
CON  
CITRATO DE  
GALIO 67

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO  
DE  
DOCTOR EN MEDICINA

Autor:

*FERNANDO ARNAIZ BUENO*

Director:

*Prof. Dr. MIGUEL GIL GAYARRE*

Madrid, Febrero 1978



A mi madre

"Lo que hoy es realidad, fué ayer fantasía  
y será mañana recuerdo.  
No hay hecho que no haya sido sueño una vez  
ni invento que no haya sido una vez ilusión".

Joseph L. Fetterman



## PROLOGO

Una tesis es un proyecto que se va haciendo inacabado a medida que se aproxima el final; puede tener un principio, pero resulta imposible ponerle el "fin". Una tesis también puede ser el resultado de toda una vida dedicada al esclarecimiento de un problema, pero a tal situación sólo se llega después de un camino de maduración investigadora, realmente reservado a unos pocos. Sin embargo con mucha frecuencia, y éste es mi caso, la tesis no es principio ni es final, sino que está "en medio". En medio de unas inquietudes que otros han sabido infundir porque empezaron a preocuparse por problemas similares mucho antes de que uno tuviera siquiera capacidad de saber que existían. Y en medio porque yo espero que esas inquietudes no se esfumen al final de estas líneas, en las que si hay algún problema resuelto, por cada uno surgen tres interrogantes y tres nuevas perspectivas.

Al concluir he pensado que hermanar el concepto "tesis = trabajo personal" con la realidad "tesis = el trabajo que más colaboración requiere por parte de todos los que nos rodean", no es difícil. Uno necesita desde la siembra de la inquietud hasta el soporte familiar, pasando por un sinnúmero de escalones intermedios que sólo son posibles (o al menos no se aprecian como escalones hacia arriba) si se cuenta con una persona que sin

esfuerzo aparente es capaz de mantener un grupo con una cohesión tal, que parece como si el problema de uno fuese un problema de todos.

Por ello quiero expresar mi reconocimiento al Dr. José Ortiz Berrocal, que con su contagioso entusiasmo consiguió crear en mí, como en tantos otros, una preocupación por los problemas que surgen del trabajo médico cotidiano.

Deseo mostrar mi gratitud al Prof. Miguel Gil Gayarre, patrocinador y director de esta tesis, ya que con sus consejos y conocimientos ha logrado soslayar los inconvenientes que encontraba en la realización de cuanto iba haciendo o pensando.

También recuerdo a mis compañeros médicos Dres. Adolfo Gómez Embuena, Salomón Pérez Cuadrado, Angel Crespo Díez y Félix Sarabia García, porque no sólo se han brindado a colaborar en la solución de mis problemas, sino que además y con una enorme condescendencia han llenado las ausencias que en mi trabajo quedaban sin cubrir.

A la gran cantidad de personas de toda índole profesional y social que han soportado de buen talante los miles de pequeñas molestias que las exigencias de una metodología imponen.

A TODOS, gracias.

## INDICE

PROLOGO .....	V
1. HIPOTESIS .....	1
2. INTRODUCCION .....	4
2.1. Principales métodos utilizados en el diagnóstico positivo de tumores .....	5
3. PLANTEAMIENTO .....	11
3.1. El galio 67 en el estudio de las enfermedades ma- lignas .....	14
3.1.1. Evolución histórica .....	14
3.1.2. El isótopo .....	16
3.1.2.1. Aspectos físicos .....	16
3.1.2.2. Aspectos químicos .....	17
3.1.2.3. Aspectos farmacológicos .....	17
3.1.2.4. Toxicidad .....	18
3.1.3. Mecanismo de depósito .....	19
3.1.4. Metabolismo del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	21
3.2. Estudios experimentales .....	23
3.2.1. Animales control .....	23
3.2.1.1. Distribución macroscópica .....	24
3.2.1.2. Distribución subcelular .....	24
3.2.1.3. Biología del ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .....	24

3.2.2. Animales portadores de un tumor experimental .	28
3.2.2.1. Distribución macroscópica .....	28
3.2.2.2. Distribución subcelular .....	28
3.2.2.3. Tumores experimentales en el ratón C <sub>3</sub> H/he/M .....	29
3.2.2.4. Biopatología del ratón C <sub>3</sub> H/he/M por- tador de un tumor Ca M .....	32
3.2.2.5. Biopatología del ratón C <sub>3</sub> H/he/M por- tador de un tumor Ca H .....	34
3.3. Estudios clínicos .....	35
3.3.1. Personas control .....	35
3.3.2. Personas portadoras de enfermedad maligna ....	38
3.3.3. Personas portadoras de enfermedad benigna ....	39
3.4. Dosimetría .....	40
4. MATERIAL Y METODOS .....	43
4.1. Material .....	45
4.1.1. Radiofármaco .....	45
4.1.2. Instrumentación .....	45
4.1.3. Estudios experimentales .....	47
4.1.4. Estudios clínicos .....	48
4.2. Métodos .....	49
4.2.1. Dosis y vía de administración .....	49
4.2.2. Metodología de trabajo en animales de experi- mentación .....	49
4.2.3. Metodología de trabajo en pacientes .....	49
4.2.4. Análisis estadístico .....	51

5. RESULTADOS .....	55
5.1. Estudios experimentales .....	58
5.1.1. Animales control .....	58
5.1.2. Ratones C <sub>3</sub> H/he/M portadores de un tumor Ca M	60
5.1.3. Ratones C <sub>3</sub> H/he/M portadores de un tumor Ca H	61
5.1.4. Comparación de resultados entre ratones C <sub>3</sub> H/he/M control y ratones C <sub>3</sub> H/he/M portado- res de un tumor Ca M .....	62
5.1.5. Comparación de resultados entre ratones C <sub>3</sub> H/he/M control y ratones C <sub>3</sub> H/he/M portado- res de un tumor Ca H .....	63
5.1.6. Comparación de resultados entre ratones C <sub>3</sub> H/he/M portadores de un tumor Ca M y rato- nes C <sub>3</sub> H/he/M portadores de un tumor Ca H ...	64
5.2. Estudios clínicos .....	66
5.2.1. Personas control .....	66
5.2.1.1. Aclaramiento plasmático .....	66
5.2.1.2. Concentración plasmática .....	66
5.2.1.3. Eliminación urinaria .....	66
5.2.1.4. Hallazgos gammagráficos .....	69
5.2.2. Pacientes con enfermedad maligna .....	73
5.2.2.1. Enfermedades malignas con comproba- ción anatomopatológica .....	73
5.2.2.1.1. Primitivas .....	73
5.2.2.1.2. Recidivas .....	74
5.2.2.1.3. Secundarias .....	75

5.2.2.2. Enfermedades malignas sin comprobación anatomopatológica .....	75
5.2.3. Pacientes con enfermedad benigna .....	75
5.2.3.1. Tumores .....	75
5.2.3.2. Afecciones no tumorales .....	75
6. DISCUSION .....	76
6.1. Aspectos generales .....	78
6.1.1. Distribución celular, subcelular y mecanismo de depósito del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	78
6.1.2. Evaluación de la terapéutica de los tumores malignos por gammagrafía con citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	82
6.1.3. Utilidad de la preparación intestinal en la gammagrafía de los órganos abdominales con citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	84
6.2. Estudios experimentales .....	85
6.2.1. Animales control .....	85
6.2.2. Ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca M .....	86
6.2.3. Ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca H .....	86
6.2.4. Diferente comportamiento en el depósito del $^{67}\text{Ga}$ en los tumores Ca M y Ca H del ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .....	87
6.3. Estudios clínicos .....	87
6.3.1. Personas control .....	87
6.3.1.1. Aclaramiento plasmático .....	87
6.3.1.2. Concentración plasmática .....	88

6.3.1.3. Eliminación urinaria .....	88
6.3.1.4. Hallazgos gammagráficos .....	88
6.3.2. Personas afectas de enfermedad .....	89
6.3.2.1. Personas portadoras de enfermedad maligna .....	90
6.3.2.2. Personas portadoras de enfermedad benigna .....	91
7. CONCLUSIONES .....	95
8. BIBLIOGRAFIA .....	99
9. TABLAS .....	133
10. ICONOGRAFIA .....	219
10.1. Enfermedades malignas .....	220
10.2. Enfermedades benignas .....	288

## TABLAS

I. Radiofármacos principalmente usados en diagnóstico positivo de tumores .....	134
II. Principales isótopos radiactivos del galio .....	136
III. Galio 67. Energías principales. Desintegraciones .	137
IV. Estimación de la dosis absorbida después de la inyección intravenosa de citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	138
V. Dosis absorbida por diferentes órganos .....	139
VI. Casuística. Clasificación .....	140
VII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratas blancas machos control. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .....	146
VIII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratas blancas machos control. Porcentaje de la dosis por órgano corporal. Análisis estadístico .....	147
IX. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratas blancas machos control. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .....	148
X. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratas blancas machos control. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano. Análisis estadístico .....	149
XI. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ machos control. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .	150



XII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ machos control. Porcentaje de la dosis por órgano corporal. Análisis estadístico .....	152
XIII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ machos control. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .	153
XIV. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ machos control. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano. Análisis estadístico .....	155
XV. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca M. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .....	156
XVI. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca M. Porcentaje de la dosis por órgano corporal. Análisis estadístico .....	158
XVII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca M. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .....	159
XVIII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca M. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano. Análisis estadístico .....	161
XIX. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .....	162
XX. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por órgano corporal. Análisis estadístico .....	164

XXI. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .....	165
XXII. Depósito de $^{67}\text{Ga}$ en ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portadores de un tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano. Análisis estadístico .....	167
XXIII. Límites de significancia de la distribución de <u>Stu</u> dent entre ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ control y portadores de un tumor Ca M. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .....	168
XXIV. Límites de significancia de la distribución de <u>Stu</u> dent entre ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ control y portadores de un tumor Ca M. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .....	169
XXV. Límites de significancia de la distribución de <u>Stu</u> dent entre ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ control y portadores de un tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .....	170
XXVI. Límites de significancia de la distribución de <u>Stu</u> dent entre ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ control y portadores de un tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .....	171
XXVII. Límites de significancia de la distribución de <u>Stu</u> dent entre ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ con tumor Ca M y con tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por órgano corporal .....	172
XXVIII. Límites de significancia de la distribución de <u>Stu</u> dent entre ratones $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ con tumor Ca M y con tumor Ca H. Porcentaje de la dosis por gramo de órgano .....	173

XXIX. Aclaramiento plasmático del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	174
XXX. Aclaramiento plasmático del citrato de $^{67}\text{Ga}$ . Análisis estadístico .....	175
XXXI. Concentración plasmática del citrato de $^{67}\text{Ga}$ ....	176
XXXII. Concentración plasmática del citrato de $^{67}\text{Ga}$ . Análisis estadístico .....	177
XXXIII. Eliminación urinaria del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	178
XXXIV. Eliminación urinaria del citrato de $^{67}\text{Ga}$ . Análisis estadístico .....	179
XXXV. Listado de pacientes .....	180
XXXVI. Enfermedades malignas primitivas con comprobación anatomopatológica .....	196
XXXVII. Recidivas tumorales .....	201
XXXVIII. Enfermedades malignas secundarias con comprobación anatomopatológica .....	202
XXXIX. Enfermedades malignas sin comprobación anatomopatológica .....	203
XL. Enfermedades benignas con comprobación anatomopatológica .....	204
XLI. Casuística general. Resumen .....	205
XLII. Casuística general. Porcentaje de positividades .	206

XLIII. Resultados .....	207
XLIV. Tabla de contingencia de enfermedades malignas <u>pr</u> mitivas, recidivas y metástasis (con comprobación anatomopatológica) .....	208
XLV. Tabla de contingencia de enfermedades malignas con comprobación anatomopatológica y enfermedades ma- lignas sin comprobación anatomopatológica .....	209
XLVI. Tabla de contingencia de enfermedades malignas y enfermedades benignas .....	210
XLVII. Tabla de contingencia de los diversos grupos anato- mopatológicos de las enfermedades malignas <u>primiti</u> vas .....	211
XLVIII. Tabla de contingencia de carcinomas epidermoides y adenocarcinomas .....	212
XLIX. Tabla de contingencia de carcinomas epidermoides y sarcomas .....	213
L. Tabla de contingencia de carcinomas epidermoides y otros tumores .....	214
LI. Tabla de contingencia de adenocarcinomas y sarco- mas .....	215
LII. Tabla de contingencia de adenocarcinomas y otros tumores .....	216
LIII. Tabla de contingencia de sarcomas y otros tumores.	217

LIV. Tablas de contingencia de enfermedades benignas totales y grupos parciales de las mismas tomados al azar ...	218
---	-----

## FIGURAS

1. Aclaramiento plasmático del citrato de $^{67}\text{Ga}$ . Primera y segunda exponencial .....	67
2. Aclaramiento plasmático del citrato de $^{67}\text{Ga}$ . Segunda y tercera exponencial .....	68
3. Acúmulo normal del citrato de $^{67}\text{Ga}$ en un niño .....	70
4. Carcinoma mucoepidermoide de parótida .....	221
5. Carcinoma epidermoide de lengua móvil .....	222
6. Carcinoma epidermoide del suelo de la boca .....	223
7. Carcinoma epidermoide del tercio superior del esófago .....	224
8. Adenocarcinoma de estómago .....	225
9. Adenocarcinoma de íleon .....	226
10. Adenocarcinoma de ciego .....	227
11. Adenocarcinoma de colon .....	228
12. Adenocarcinoma de recto .....	229
13. Carcinoma epidermoide de ano .....	230
14. Carcinoma de células hepáticas. Imágenes con $^{198}\text{Au}$ coloidal y con citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	231

15. Carcinoma epidermoide de fosa nasal derecha .....	232
16. Carcinoma epidermoide de pulmón izquierdo .....	233
17. Carcinoma epidermoide de vértice pulmonar con metástasis en columna dorsal .....	234
18. Carcinoma epidermoide de pulmón derecho con metástasis en regiones laterales del cuello y parrilla costal izquierda .....	235
19. Carcinoma epidermoide del pulmón derecho con metástasis pélvicas .....	236
20. Adenocarcinoma del pulmón derecho .....	237
21. Carcinoma indiferenciado de pulmón izquierdo .....	238
22. Diseminación de un adenocarcinoma de mama .....	239
23. Adenocarcinoma de mama. Liposarcoma de muslo .....	240
24. Adenocarcinoma de mama izquierda .....	241
25. Cistoadenocarcinoma de ovario .....	242
26. Adenocarcinoma de endometrio .....	243
27. Carcinoma epidermoide de cérvix .....	244
28. Carcinoma epidermoide de vagina .....	245
29. Carcinoma de células de transición de vejiga .....	246

30. Adenocarcinoma papilífero de tiroides .....	247
31. Carcinoma tiroideo de células gigantes .....	248
32. Dermatofibrosarcoma de escápula izquierda .....	249
33. Fibrosarcoma del cuello .....	250
34. Fibrosarcoma de maxilar inferior .....	251
35. Sarcoma alveolar de costilla .....	252
36. Osteosarcoma de fémur izquierdo .....	253
37. Osteosarcoma de tibia izquierda .....	254
38. Sarcoma de Ewing de fémur derecho con metástasis en <u>ca</u> lota craneal y región malar .....	255
39. Sarcoma de Ewing de tibia derecha .....	256
40. Condrosarcoma de escápula .....	257
41. Condrosarcoma de húmero .....	258
42. Brill-Symmers. Linfoma gigante-folicular del cuello ..	259
43. Mieloma múltiple. Afectación de la clavícula izquierda y del tercio superior del húmero derecho .....	260
44. Mieloma múltiple. Afectación de parietal derecho, <u>maxi</u> lar inferior derecho, costillas y vértebras dorsales ..	261
45. Mieloma de húmero derecho .....	262



46. Mieloma de íliaco .....	263
47. Reticulosarcoma de maxilar superior .....	264
48. Reticulosarcoma del cuello .....	265
49. Reticulosarcoma de mediastino .....	266
50. Reticulosarcoma abdominal .....	267
51. Reticulosarcoma abdominal .....	268
52. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de mediastino, pulmón derecho, ganglios axilares, supraclavicular derecho, inguinales, ilíacos derechos y paraaórticos .....	269
53. Enfermedad de Hodgkin. Afectación mediastínica .....	270
54. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de ganglios cervicales .....	271
55. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de ganglios inguinales izquierdos .....	272
56. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de cabeza humeral y ganglios axilares izquierdos .....	273
57. Recidiva de un carcinoma epidermoide de lengua móvil .	274
58. Recidiva de un carcinoma mucoepidermoide de parótida .	275
59. Recidiva de un carcinoma epidermoide de fosa nasal ...	276
60. Recidiva ganglionar de un adenocarcinoma papilífero de tiroides .....	277

61. Recidiva ganglionar cervical de enfermedad de Hodgkin ..	278
62. Metástasis cervicales de un carcinoma epidermoide de cavum .....	279
63. Metástasis hepáticas de un adenocarcinoma gástrico. Imágenes con $^{198}\text{Au}$ coloidal y con citrato de $^{67}\text{Ga}$ .....	280
64. Metástasis vertebral y costal de un adenocarcinoma de mama .....	281
65. Metástasis peritoneales de un seminoma .....	282
66. Metástasis en húmero de un carcinoma de células claras de riñón .....	283
67. Metástasis pélvica de un carcinoma de células claras de riñón .....	284
68. Metástasis supraclavicular de un melanoma .....	285
69. Metástasis en tibia izquierda de un neuroblastoma .....	286
70. Metástasis en malar izquierdo de un sarcoma de Ewing de tibia .....	287
71. Meningioma temporal .....	289
72. Osteoma de codo derecho .....	290
73. Osteítis deformante. Afectación de columna lumbar, ilíaco y rama isquiopubiana izquierdas .....	291
74. Osteítis deformante .....	292

75. Quiste hidatídico hepático .....	293
76. Aspergilosis .....	294
77. Absceso perirrenal por pielonefritis xantomatosa .....	295
78. Absceso intestinal postquirúrgico .....	296

## ABREVIATURAS

$\beta$ =	Beta
Ca =	Carcinoma
cm =	Centímetro
$\chi^2$ =	Estadístico chi-cuadrado
D.S. =	Desviación standard
EXT INF =	Extremo inferior del intervalo de confianza de la media
EXT SUP =	Extremo superior del intervalo de confianza de la media
F =	Femenino
F.N. =	Falso negativo
F.P. =	Falso positivo
g =	Gramo
H Cl =	Historia clínica
k =	Constante de semidesintegración
KeV =	Kiloelectrovoltio
M =	Metástasis
MBq =	Megabecquerelio
$\mu$ Ci =	Microcurio
mCi =	Milicurio
MeV =	Megaelectronvoltio
$\mu$ g =	Microgramo
mg =	Miligramo
mGy =	Miligray
ml =	Mililitro
R =	Recidiva
SEMI =	Amplitud del semiintervalo de confianza de la media
T =	Tumoración
T 1/2 =	Tiempo medio
V =	Varón
V.N. =	Verdadero negativo
V.P. =	Verdadero positivo
$\bar{X}$ =	Media aritmética

## 1. HIPOTESIS

## 1. HIPOTESIS

La detección precoz de la enfermedad neoplásica ha sido uno de los principales objetivos de la Medicina Nuclear desde sus comienzos alrededor de 1.940, empleando para ello dos procedimientos diferentes.

El primero consiste en lograr una visualización del tejido normal no afectado por el tejido maligno, por ejemplo: gammagrafía hepática con  $^{131}\text{I}$ -rosa de bengala, estudios del sistema reticuloendotelial con radiocoloides, gammagrafía renal con  $^{131}\text{I}$ -hipurán y  $^{197}\text{Hg}$ -clormerodrín, obtención de imágenes tiroideas con  $^{131}\text{I}$ , gammagrafía pulmonar con macroagregados y de páncreas con  $^{75}\text{Se}$ -seleniometionina. En estas condiciones el tumor aparecerá como zonas de baja actividad o "áreas frías" dentro del órgano en estudio. Sin embargo, delimitar una falta de depósito del material radiactivo en el interior de un órgano que lo acumula normalmente es muchas veces difícil, debido a la interferencia de la radiactividad de los tejidos subyacentes. Asimismo, un defecto de repleción no es específico y puede producirse por cualquier enfermedad que altere la función normal del órgano.

El segundo método intenta visualizar la neoplasia basándose en las características de la misma, que no se encuentran en

el tejido sano. El tumor aparecerá como una zona de alta actividad o "área caliente", con una relativa mejor resolución que las áreas frías. Algunos de los elementos utilizados son específicos para un tipo de tumor, mientras que otros son acumulados por una amplia variedad de neoplasmas e incluso por algunas enfermedades benignas. Las características tumorales que se argumentan para su visualiza-  
ción son:

- a. Actividad metabólica aumentada, que permitiría a los tra-  
zadores penetrar en las células tumorales como substratos  
metabólicos.
- b. Aumento del flujo sanguíneo en la masa tumoral, con lo  
que resultaría un mayor aporte del trazador en la región  
afecta.
- c. Alteraciones en la microvascularización, con lo que se lo-  
graría un mayor tiempo de permanencia en las áreas tumora-  
les de los trazadores unidos a las proteínas.
- d. Presencia de antígenos tumorales asociados, que podrían  
ser detectados por los correspondientes anticuerpos marca-  
dos.

Ante la falta en el momento actual de un radioisótopo o  
radiofármaco que presente una afinidad selectiva por los tumores,  
independiente del tejido original o del tipo histológico, es por  
lo que nosotros intentaremos demostrar la utilidad del citrato de  
<sup>67</sup>Ga como agente de diagnóstico positivo tumoral.

## 2. INTRODUCCION



## 2. INTRODUCCION

### 2.1. Principales métodos utilizados en el diagnóstico positivo de tumores.

En el presente capítulo revisaremos los mayores adelantos aparecidos en el campo de los radiofármacos localizadores de tumores que han ocurrido en los últimos años. Excluiremos la mayor parte de los métodos utilizados para el diagnóstico de tumores del tiroides, cerebro y hueso, así como aquellos agentes que proporcionan un diagnóstico negativo, ya que estos procedimientos se encuentran ampliamente difundidos. En la Tabla I mostramos una relación de los principales agentes localizadores de tumores, algunos introducidos recientemente y cuya evaluación definitiva todavía no ha podido realizarse y otros que continúan teniendo un valor aceptable. En dicha tabla puede verse como el  $^{131}\text{I}$  mantiene todavía un lugar preeminente como marcador de materias orgánicas y biológicas; el  $^{125}\text{I}$  y el  $^{123}\text{I}$  pueden, por supuesto, sustituir al  $^{131}\text{I}$ .

Uno de los primeros núclidos utilizados para detección tumoral fué el  $^{32}\text{P}$  administrado en forma de fosfato. Originalmente, la razón de su uso fué creyendo que en los tumores se

encontraba aumentado el turnover del ácido nucléico. Actualmente se sabe que el incremento en la síntesis de DNA no es una característica de todos los tumores y que los cambios vasculares también pueden jugar un papel en la localización del  $^{32}\text{P}$ . Ha sido utilizado para detectar neoplasias en diferentes localizaciones, fundamentalmente en la piel, mama (LOW-BEER 1946) y ojo (HAGLER 1970), aunque no ha alcanzado gran difusión. No obstante su especificidad para los tumores malignos, el  $^{32}\text{P}$  es un beta emisor de alta energía y por tanto inadecuado para la obtención de imágenes. A la dosis normalmente utilizada de 300 - 700  $\mu\text{Ci}$  (11,1 - 25,9 MBq) el paciente recibe una alta cantidad de radiación.

La seroalbúmina marcada con  $^{131}\text{I}$ , al principio administrada intraarterialmente con oxigenación (FINNEY 1964, BONTE 1965) y más tarde por vía intravenosa (HISADA 1966, BONTE 1967) pareció ser inicialmente un agente prometedor en la detección de tumores extracraneales; sin embargo su uso no ha alcanzado amplia difusión. Las bases para su utilización como localizadora tumoral asientan probablemente en la afinidad que algunos tumores muestran por las proteínas séricas (BUSCH 1955, GHOSE 1962), además de la mayor vascularización generalmente observada en las lesiones malignas y el posible aumento de la permeabilidad celular en comparación con los tejidos sanos. Los macroagregados de albúmina- $^{131}\text{I}$  administrados intraarterialmente han sido empleados más recientemente para el diagnóstico positivo de tumores (BLANK 1969, KANEKO 1968). La localización se debe al aumento del lecho capilar que presentan los tumores y en algunos casos además a una disminución del aclaramiento de los macroagregados en comparación con el tejido normal. El fibrinógeno radioyodado ha sido utilizado también para obtener gammagrafías positivas de las lesiones malignas (MONASTERIO 1964, RICCIONI 1968).

Otra clase de proteínas marcadas con  $^{131}\text{I}$  con propiedades de depositarse en los tumores se basan en las interacciones

antígeno - anticuerpo. Ya que se ha demostrado que algunos tumores tienen una superabundancia de fibrina y fibrinógeno, se han preparado anticuerpos a fibrinógeno humano de suero de animales y después de marcarlos con  $^{131}\text{I}$  han sido utilizados para el diagnóstico positivo (Mc CARDLE 1966, TAKAKI 1967). Cuando se usa este procedimiento inmunológico la sustancia ideal para el marcaje sería, por supuesto, un anticuerpo específico al tumor del propio paciente. Se han publicado algunos trabajos sobre la producción de anticuerpos heterólogos marcados a tumores humanos, que han mostrado una localización tumoral selectiva (TAYLOR 1969).

GANATRA y colaboradores (1969) han utilizado el Synkavit y el Synkol yodado- $^{131}\text{I}$ ; ambos son potenciadores radiosensibilizantes de la radioterapia. A pesar de que el Synkavit radioyodado (2-metil-1,4-naftalendiol difosfato) era lábil, pudieron demostrar un depósito patológico en los pacientes. El Synkol radioyodado (6-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona) resultó ser más estable y también más efectivo en la detección tumoral. Posteriormente fué presentado por MARRIAN y colaboradores (1969) un compuesto marcado con  $^{131}\text{I}$  análogo al Synkavit (tetraamonio 6- $^{131}\text{I}$ -2-metil-1,4-naftalendiol difosfato) que parece ser un localizante efectivo en los tumores del tracto digestivo; los estudios en diferentes tumores animales presentan muy poca afinidad de este agente por el tumor, al igual que los realizados previamente con Synkavit tritiado. Este radiofármaco es estable "in vivo" y en los pacientes la mayor selectividad aparece treinta minutos después de la administración.

Recientemente, BEIERWALTES y colaboradores en Michigan han introducido dos sustancias marcadas con yodo radiactivo que tienen afinidades específicas: la cloroquina radioyodada (4-3-dimetilaminopropilamino-7-yodoquinolina), específica para el melanoma y el 19- $^{131}\text{I}$ -colesterol, un agente visualizador de las suprarrenales. La localización de la cloroquina yodada se basa en su afinidad por la melanina; el colesterol tiene una apetencia por el

córtex suprarrenal. Curiosamente, el colesterol radioyodado en los animales presenta una relación córtex adrenal a hígado y riñón mucho más alta que el colesterol marcado con  $^{14}\text{C}$ , aunque las concentraciones de los dos compuestos marcados en la corteza suprarrenal sean prácticamente las mismas (BLAIR 1971). El diiododifenildicloroetano (DDD) marcado con  $^{131}\text{I}$  ha sido también un producto utilizado para gammagrafía suprarrenal (DIGIULIO 1968, SKROMNE-KADLUBIK 1972).

La seleniometionina marcada con  $^{75}\text{Se}$  (HERRERA 1965) y la  $^{75}\text{Se}$ -selenita (CAVALIERI 1966, ESTEBAN 1965) continúan teniendo interés en Medicina Nuclear. En el Simposium de Salzburgo de 1968, JOVANOVIĆ y BOUCKAERT presentaron los resultados de sus gammagrafías con  $^{75}\text{Se}$ -seleniometionina en 76 pacientes que tenían una amplia gama de tumores comprobados, dando una positividad superior al 95 %. HERRERA y colaboradores (1968) obtienen alrededor del 85 % de aciertos en la detección de linfomas con  $^{75}\text{Se}$ -seleniometionina, pero sin embargo los resultados que encuentran en otro tipo de neoplasias son muy pobres, localizando solamente 2 tumores de un total de 14 casos. En la literatura sigue apareciendo la presentación de nuevos resultados (GOODWIN 1969, ASHBURN 1970, GOEL 1971, ASHKAR 1971, STZOLZENBERG 1972). El largo período de semidesintegración del  $^{75}\text{Se}$  ( $T_{1/2} = 120$  días) y la irradiación consecuente limitan la cantidad de actividad que ha de administrarse (generalmente  $250 \mu\text{Ci} = 9,2 \text{ MBq}$ ).

El  $^{197}\text{Hg}$  ha sido empleado para visualizar una extensa variedad de neoplasias extracraneales, primeramente como cloruro de  $^{197}\text{Hg}$  (SODEE 1964, JOHNSTON 1965, VANDOR 1972) y más tarde como cloruro de mercurio (DIETHELM 1966, WOLF 1969, ARTAGAVEYTIA 1972).

Con el año 1969 empieza a utilizarse el  $^{111}\text{In}$  para localización tumoral (HUNTER), apareciendo seguidamente los resultados

en el campo experimental (GOODWIN 1971, SERAFINI 1971) y en clínica humana (MERRICK 1973). Se ha administrado como indio iónico y bajo forma de quelatos, siendo los resultados en todos los casos peores que los obtenidos con  $^{67}\text{Ga}$ . El In y el Ga pertenecen al mismo grupo en la tabla periódica de los elementos, por lo que presentan afinidades químicas muy semejantes; sin embargo parece ser que los resultados más desfavorables obtenidos con el indio en el diagnóstico positivo de tumores son debidos a su fuerte y exclusiva unión a la transferrina, condición poco deseable ya que sirve para aumentar considerablemente el "fondo" sanguíneo. En la actualidad parece ser que el cloruro de indio no es un material efectivo para el diagnóstico de los tumores y los quelatos de indio todavía menos (MERRICK 1973).

La afinidad de la bleomicina por la célula tumoral es un hecho bien conocido, pero su empleo como agente diagnóstico no ha podido realizarse hasta hace muy poco tiempo, ya que no podía disponerse de esta sustancia marcada con un emisor gamma (RENAULT 1971). Se han realizado estudios experimentales (KONO 1972, UMEZAWA 1972) y clínicos (MERRICK 1973, NOUEL 1972) utilizando distintas sustancias marcadoras. En la actualidad es todavía pronto para evaluar adecuadamente su utilidad en el diagnóstico positivo tumoral, pero los hallazgos encontrados parecen ser prometedores. El marcaje de la bleomicina con un material radiactivo parece que puede modificar su acción, ya que UMEZAWA y colaboradores (1968) han demostrado en animales a los que se había inyectado bleomicina- $^3\text{H}$  que no existe paralelismo entre la fijación del producto y su actividad antimitótica.

Desde 1973 han comenzado a ensayarse en el campo experimental el uso de los radiolantánidos para el diagnóstico positivo de tumores (HISADA); habiéndose publicado ya los primeros estudios de aplicación clínica del citrato de  $^{169}\text{Yb}$  (HISADA 1974). Los resultados encontrados parecen halagueños, ya que se han demostrado

13 positividades en 15 tumores estudiados. Las positividades correspondían a cinco tumores primitivos de pulmón, dos cánceres primitivos de hígado, una metástasis craneal de un sarcoma de Ewing del tercio inferior de la pierna, un linfosarcoma de cuello, un cáncer de la cavidad oral y una metástasis en pelvis y esternón de un cáncer nasofaríngeo. Las negatividades ocurrieron en un cáncer de esófago de localización alta y en un tumor mediastínico, quizá porque el depósito en la columna vertebral y en el esternón pudieran haber enmascarado las lesiones.

El descubrimiento por ROSENBERG y colaboradores en 1969 de las propiedades citotóxicas de ciertos complejos de platino, despertó gran interés en la evaluación de estos compuestos como quimioterapia antineoplásica. Uno de ellos, el cis-dicloro-diaminoplatino (DDP) marcado con  $^{195m}\text{Pt}$  ha sido utilizado como visualizador tumoral en animales de experimentación (LANGE 1972, TAYLOR 1973, WOLF 1973) y en clínica humana (LANGE 1973, SMITH y TAYLOR 1974). En el momento presente no se dispone todavía de un número suficiente de casos para poder valorar adecuadamente este método.

Ultimamente han comenzado a emplearse en el campo experimental los anticuerpos radioyodados específicos para el antígeno carcinoembrionario (CEA) producido por ciertos tumores, pero sin que aún hayan sido utilizados en personas (PRIMUS 1973, GOLDENBERG 1974, HOFFER 1974).

A partir de 1976 ha aparecido un nuevo agente localizador de tumores, el ácido aminoyodopentanocarboxílico marcado con  $^{11}\text{C}$  (HAYES, WASHBURN), publicandose en el momento actual los primeros resultados en clínica (HUBNER 1977). Los principales inconvenientes del  $^{11}\text{C}$  vienen dados por su corto período de semidesintegración ( $T_{1/2} = 20,4$  minutos), lo que requiere realizar la exploración en el lugar de producción del radiofármaco y la disponibilidad de métodos rápidos de síntesis química.

### 3. PLANTEAMIENTO

### 3. PLANTEAMIENTO

#### 3.1. El galio 67 en el estudio de las enfermedades malignas.

##### 3.1.1. Evolución histórica.

##### 3.1.2. El isótopo.

###### 3.1.2.1. Aspectos físicos.

###### 3.1.2.2. Aspectos químicos.

###### 3.1.2.3. Aspectos farmacológicos.

###### 3.1.2.4. Toxicidad.

##### 3.1.3. Mecanismo de depósito.

##### 3.1.4. Metabolismo del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .

#### 3.2. Estudios experimentales.

##### 3.2.1. Animales control.

###### 3.2.1.1. Distribución macroscópica.

###### 3.2.1.2. Distribución subcelular.

###### 3.2.1.3. Biología del ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .

##### 3.2.2. Animales portadores de un tumor experimental.

###### 3.2.2.1. Distribución macroscópica.

###### 3.2.2.2. Distribución subcelular.

###### 3.2.2.3. Tumores experimentales en el ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .

###### 3.2.2.4. Biopatología del ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portador de un tumor Ca M.

###### 3.2.2.5. Biopatología del ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ portador de un tumor Ca H.



### 3.3. Estudios clínicos.

3.3.1. Personas control.

3.3.2. Personas portadoras de enfermedad maligna.

3.3.3. Personas portadoras de enfermedad benigna.

### 3.4. Dosimetría.

### 3. PLANTEAMIENTO

#### 3.1. El galio 67 en el estudio de las enfermedades malignas.

##### 3.1.1. Evolución histórica.

El  $^{67}\text{Ga}$  fué descubierto en el año 1937, al irradiar zinc con partículas alfa en el ciclotrón de la Universidad de California, en Berkeley (USA). En esta fecha tal descubrimiento solamente presentaba un interés teórico, ya que los isótopos radiactivos no tenían aplicación al diagnóstico clínico. Posteriormente, de los isótopos radiactivos del galio solamente el  $^{72}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{67}\text{Ga}$  han sido utilizados para fines médicos; PINAJIAN (1964) ha revisado los métodos de producción y sus aplicaciones en medicina.

El interés por los radioisótopos del galio comienza verdaderamente en 1949 tras los trabajos de DUDLEY y colaboradores, quienes demostraron la localización del  $^{72}\text{Ga}$  en el hueso. En los años siguientes se estudió el comportamiento del  $^{72}\text{Ga}$  en tumores óseos de animales (DUDLEY 1950, MULRY 1951), comprobando que existía una alta concentración de este material en su interior, por lo que se pensó que el galio sustituiría al calcio en el hueso neoformado; sin embargo, en una serie de tumores experimentales

de tejidos blandos solamente se encontró un ligero aumento en la concentración del radiogalio. Entre 1951 - 1952 aparecen los primeros trabajos de aplicación de este radionúclido en clínica humana (LANG 1951, KING 1952) y los primeros ensayos terapéuticos en las neoplasias óseas (KING 1952). BRUCER, ANDREWS y BRUNER en 1953 realizaron un extenso e importante estudio sobre la toxicidad y química del  $^{72}\text{Ga}$ , demostrando igualmente que este material se acumulaba en el hueso recién formado y en varios tumores óseos. En este mismo año, ANDREWS, ROOT y KERMAN lo utilizan para el tratamiento de las neoformaciones óseas, encontrando una alta concentración en el tejido tumoral y en los tejidos blandos.

Durante este período de investigación se comprobó que el  $^{67}\text{Ga}$  daba un patrón de excrección y de distribución tisular completamente distinto al visto con el  $^{72}\text{Ga}$  (BRUNER 1953). La causa de esta diferencia era la gran cantidad de galio estable presente en la producción de  $^{72}\text{Ga}$  en el reactor; aunque el  $^{67}\text{Ga}$  se obtiene también de un acelerador, esencialmente se encuentra libre de portador. De no haber sido por la existencia de altos niveles de galio como portador, los cuales se encontraban indudablemente en las preparaciones de  $^{72}\text{Ga}$  usadas por DUDLEY y colaboradores, probablemente podrían haber observado una afinidad de este elemento por los tejidos blandos, ya que ellos investigaron también su acumulación en los tumores de tejidos blandos (DUDLEY 1950). El galio estable en concentraciones del orden de mg/kg disminuye grandemente el depósito de los radionúclidos del galio en los tejidos blandos, normales y patológicos (excepto en el riñón), mientras que al mismo tiempo acrecienta su acumulación en el hueso (HAYES 1966).

Otro radioisótopo del galio de interés clínico en gammagrafía cerebral (SHEALY 1964) y ósea (HAYES 1965 1966, KNISELY 1969, CARLTON 1971) ha sido el  $^{68}\text{Ga}$ , que es un emisor de positrones preparado a partir de un generador de  $^{68}\text{Ge}$ . HAYES y colaboradores

demostraron la rápida localización (2 horas) del citrato de  $^{68}\text{Ga}$  en el esqueleto de ratas y conejos. Para obtener unas adecuadas relaciones hueso/sangre y hueso/músculo y evitar un gran depósito en hígado y bazo se necesitaba administrar dosis altas de galio estable como portador. Sin embargo, estudios posteriores en animales mostraron que aumentando los intervalos en la realización de las gammagrafías a 24 ó 48 horas, se alcanzaban unas buenas relaciones a favor del hueso con muy poca o ninguna cantidad de portador, aunque permanecía un acúmulo relativamente alto en hígado y bazo (para la realización de estas exploraciones tardías se necesitaba aumentar la dosis, debido al corto período de semidesintegración del  $^{68}\text{Ga}$ ;  $T_{1/2} = 68,3$  minutos). Sobre la base de estos resultados parecía conveniente emplear en clínica humana un radionúclido del galio de vida media más larga y que pudiera administrarse libre de portador. Siguiendo esta línea EDWARD y HAYES utilizan el  $^{67}\text{Ga}$ , encontrando insospechadamente un depósito patológico de este material en los ganglios cervicales de un paciente con enfermedad de Hodgkin. En el año 1969 comunican en una nota preliminar sus primeros resultados en tumores de tejidos blandos (5 pacientes con enfermedad de Hodgkin, 4 con otro tipo de linfomas y 1 con metástasis pulmonares de un carcinoma de tiroides pobremente diferenciado). En el año siguiente estos mismos autores publican un trabajo en el que estudian 41 pacientes con tumores malignos, de los que 23 presentaban localización patológica del  $^{67}\text{Ga}$  en el tejido tumoral. A partir de esta fecha han aparecido diversas publicaciones en las que se recoge la experiencia de la utilización del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en el diagnóstico de las afecciones malignas (ver bibliografía adjunta).

### 3.1.2. El isótopo.

#### 3.1.2.1. Aspectos físicos.

El  $^{67}\text{Ga}$  se produce en el ciclotrón por irradiación de zinc con protones:  $^{67}\text{Zn} (p,n) ^{67}\text{Ga}$  y  $^{68}\text{Zn} (p,2n) ^{67}\text{Ga}$  (PINAJIAN

1964, HUPF 1969 1970, PORTER 1970). Al mismo tiempo se generan cantidades considerables de  $^{66}\text{Ga}$  y algo de  $^{65}\text{Zn}$ . Debido a los diferentes "decay" (Tabla II) y al tiempo transcurrido entre el término de la irradiación y la separación del galio del zinc, el producto final contiene menos de 0,5 % de  $^{66}\text{Ga}$  y menos de 0,004 % de  $^{65}\text{Zn}$  en el momento de su uso (aproximadamente unos cinco días después del final de la irradiación en el ciclotrón).

Otro procedimiento de producción del  $^{67}\text{Ga}$  es bombardeando una lámina de cobre con partículas alfa de 32 MeV (SYLVESTER 1970). También en este caso aparecen cantidades importantes de  $^{66}\text{Ga}$ , que debido a su corto período de semidesintegración, serán insignificantes en el momento de la utilización.

El  $^{67}\text{Ga}$  decae por captura de electrones, con la emisión de un espectro de energías que va desde los 91 KeV hasta los 388 KeV, siendo su período de semidesintegración de 78 horas. La radiación gamma de energías 185 y 296 KeV es adecuada para gammagrafía convencional y fotogammagrafía. En la Tabla III se especifican las principales energías y el porcentaje de desintegraciones.

#### 3.1.2.2. Aspectos químicos.

El galio es un elemento situado en el Grupo III A de la Tabla Periódica, que incluye también el indio y el aluminio; por tanto estos tres elementos poseen propiedades químicas similares. Su valencia habitual es +3, pero se conocen sales estables con valencia +2 y óxidos con valencia +1. Puede formar haluros, sulfuros, sulfatos, nitratos y fosfatos. La mayoría de las sales de galio son hidrolizadas en medio acuoso y son insolubles en un pH fisiológico. Por esta razón, la sal soluble citrato de galio, es el compuesto de elección para uso humano (PERKINSON 1953).

#### 3.1.2.3. Aspectos farmacológicos.

Después de la separación química del galio del zinc, el  $^{67}\text{Ga}$  es convertido generalmente en citrato de galio. El producto final contiene 1 mCi (3700 MBq) de  $^{67}\text{Ga}$  por ml. EDWARDS y HAYES (1970) en sus estudios iniciales utilizaron una dosis de citrato que arbitrariamente fijaron en 7 mg/kg de peso corporal. Poco después, tras la realización de experimentos en ratas, estos mismos autores vieron que reduciendo dicha dosis a 0,1 mg/kg no se afectaba la distribución tisular del  $^{67}\text{Ga}$ . Iguales conclusiones fueron presentadas por PORTER y colaboradores (1970), quienes tampoco encontraron influencia sobre la distribución corporal del  $^{67}\text{Ga}$  en las ratas modificando la concentración de citrato por un factor de 1000. Por esta razón, en la actualidad, el contenido en citrato sódico oscila entre 1,5 - 2,5 mg/ml de la solución de  $^{67}\text{Ga}$ . La solución se hace isotónica por la adición de cloruro sódico, teniendo un pH de 6 - 8. Se suele añadir alrededor de 1 % de alcohol bencílico como conservador.

La pureza química del preparado no debe sobrepasar los siguientes límites de impurezas: cobre  $< 5 \mu\text{g/ml}$ , hierro  $< 20 \mu\text{g/ml}$  y zinc  $< 25 \mu\text{g/ml}$ .

#### 3.1.2.4. Toxicidad.

Las dosis tóxicas de citrato de galio afectan principallmente al tracto gastrointestinal, riñones, sistema hematopoyético y ganglios linfáticos, existiendo una considerable variedad en sus manifestaciones. En ensayos clínicos en humanos dando 71 mg/kg se han observado vómitos, erupciones en la piel, proteinuria, anemia y leucopenia (DUDLEY 1949, HART 1971). Sin embargo, el galio  $^{67}$  libre de portador utilizado para estudios clínicos en el hombre requiere una administración de menos de  $10^{-7}$  mg/kg, por lo que no se han observado síntomas tóxicos en las preparaciones habituales.

### 3.1.3. Mecanismo de depósito.

El mecanismo por el cual se produce el depósito del galio en el interior de los tumores es actualmente desconocido, existiendo diferentes hipótesis que intentan dar una explicación:

- a. Permeabilidad anormal de la membrana celular tumoral (HIGASI 1970). Este hecho podría explicar la captación de galio en las lesiones inflamatorias.
- b. Proceso metabólico activo y no simple difusión a través de la membrana celular, ya que el depósito se realiza fundamentalmente en las células tumorales viables (HAYES 1970). Sin embargo, estas diferencias pueden deberse a disminución del flujo sanguíneo en los lugares de fibrosis y necrosis.
- c. Es conocido que el galio se une a ciertas proteínas séricas (HARTMAN 1968, ANDO 1970), especialmente a la transferrina del suero y el hecho de que este material no revierta a la circulación desde el tumor, sugiere que esté unido más fuertemente a algún agente tumoral que a la transferrina circulante. Este agente puede ser el mismo al cual se une el galio en el hígado u otros tejidos normales; si es el mismo se encontraría en mucha mayor cantidad en el tumor, aunque la afinidad por el tejido neoplásico hace creer a algunos autores (EDWARDS 1970) que sea una entidad diferente. Una teoría igualmente plausible es que la disminución relativa del depósito del galio en el hígado, bazo y esqueleto de pacientes con tumores de gran tamaño es debida a la deplección del agente al que se une el galio en los órganos normales, que podría deberse a su concentración en el tumor.

- d. Puede tener relación el depósito del galio con la disminución del pH (WINCHELL 1970, HAYES 1973). En los líquidos y tejidos peritumorales existe una acidosis láctica local por disminución de la glicolisis aerobia; al disminuir el pH aumentaría la disociación galio - citrato, depositándose el galio iónico en el interior de las células tumorales (HAYES 1969).
- e. La disminución de la glicolisis aerobia comprobada en algunos tumores puede reflejar deficiencias de enzimas del grupo "hem" dentro del tumor (citocromos, etc.) y la acumulación de metales y hematoporfirinas pueden representar intentos de síntesis de dichas enzimas (FIGGE 1948).
- f. Algunos autores como LAMERTON y BICHEL (1972) piensan que el aumento del depósito del galio en los tumores es debido a la existencia de mayor cantidad de DNA, al existir una proliferación celular ("cell density"). De esta forma en las neoplasias la relación DNA/gr de tumor estaría aumentada con respecto al tejido normal.
- g. Otra teoría es la presentada por ANGHILERI (1971) quien cree que el depósito de  $^{67}\text{Ga}$  se realiza por reemplazo químico del calcio de su forma insoluble.

Clínicamente el depósito del galio no es específico y tanto el tumor primitivo como las metástasis pueden presentar captación positiva. La distribución de la actividad puede variar dentro del mismo tumor y en las diversas localizaciones tumorales del mismo paciente, así como en enfermos distintos. También se han encontrado depósitos anormales en enfermedades infecciosas y no malignas, aunque generalmente de menor cuantía que en los procesos neoplásicos.



### 3.1.4. Metabolismo del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .

La curva de eliminación sanguínea del  $^{67}\text{Ga}$  consecutiva a la inyección intravenosa es compleja, pero puede descomponerse sobre un papel semilogarítmico en tres líneas rectas con tiempos medios de 5 - 10 minutos, 2 horas y 48 horas respectivamente (FOGH 1972). Otros autores utilizando procedimientos de cálculo diferentes han obtenido un tiempo medio de eliminación sanguínea de 12 horas (ITO 1971, NELSON 1972) o de 1,6 días (MARTINEZ MORILLO 1972). A las 48 y 72 horas después de la inyección permanece en la sangre el 5 % y el 2 %, respectivamente, de la dosis administrada. Durante los tres primeros días, alrededor del 15 % de la dosis es excretada con la orina y aproximadamente el 10 % con las heces. La concentración en la saliva y en la leche es idéntica a la concentración plasmática, presentando unos valores expresados como % de la dosis/litro- de 2,9 a las 24 horas, 1,6 a las 48 horas y 1,1 a las 72 horas (VAIDYA 1970, FOGH 1972, MARTINEZ MORILLO 1972, MANFREDI 1973). La retención corporal es del 75 % a los 2 días (VAIDYA 1970) y del 65 % a los 7 días (EDWARDS 1970).

Los estudios cromatográficos y electroforéticos del Plasma de pacientes o de plasma incubado "in vitro" con  $^{67}\text{Ga}$  han demostrado que este material se encuentra unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a la transferrina y en una proporción menor a la fracción macromolecular. En los estudios "in vitro" se ha comprobado que la cantidad de proteínas unidas al galio no es mayor del 30 % (FOGH 1972, HAUBOLD 1973).

Se ha estudiado en experimentación animal el efecto de un metal, el escandio, sobre el aclaramiento del  $^{67}\text{Ga}$  de los tejidos blandos (distintos al riñón), comprobándose que este material produce un incremento dramático en la excrección del isótopo a las pocas horas de su administración (HAYES 1970 1971). El "clearance" efectivo del  $^{67}\text{Ga}$  de los tejidos no tumorales, que es

aproximadamente de 24 horas se reduce a 4 horas. El mecanismo de acción es similar al efecto de portador producido por el galio estable; sin embargo a diferencia del galio estable, el escandio no afecta la concentración del  $^{67}\text{Ga}$  por el tejido tumoral. Este hallazgo tiene su principal interés en la posibilidad de disponer de un método para aumentar la relación tumor/tejido no tumoral y el uso potencial de núclidos del galio de tiempo de desintegración más corto, como  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{66}\text{Ga}$ . El escandio mantiene su efecto sobre la distribución tisular del galio incluso cuando es administrado dos horas antes que éste. La dosis óptima de escandio en la rata se encuentra entre 0,50 - 0,75 mg Sc/kg; con dosis más bajas los efectos fueron mucho menos marcados y con dosis superiores no se encontró ninguna ventaja. A los niveles de 0,5 mg Sc/kg no es tóxico en animales; la toxicidad en el hombre es actualmente desconocida.

Se piensa que el efecto de este material sobre la distribución tisular del radionúclido está producido por su competición con los lugares de unión del  $^{67}\text{Ga}$  a las proteínas plasmáticas (FORD-HUTCHINSON 1971, BROWN 1972). El  $^{67}\text{Ga}$  plasmático en presencia del escandio es transformado en un estado inorgánico o en un complejo proteína - galio con una constante de estabilidad más débil. En esta forma los riñones son capaces de excretar el  $^{67}\text{Ga}$  mucho más rápidamente. El tejido tumoral es capaz de competir con el proceso excretorio renal, mientras que los tejidos blandos no (HAYES 1973).

La diferencia de comportamiento del escandio sobre la captación de  $^{67}\text{Ga}$  por el tejido normal y el tumoral, es lo que ha sugerido que pueda existir un agente único y de firme unión localizado en el tejido neoplásico. En caso de encontrarse, en el tejido normal estaría en una concentración mucho menor que en el tumor (BROWN 1972).

En cuanto al metabolismo del  $^{67}\text{Ga}$  en cultivos de células

de mamíferos se han evidenciado los siguientes hechos (DALRYMPLE 1971):

- a. Aunque el principal responsable de la entrada del  $^{67}\text{Ga}$  en el interior de la célula parece ser un proceso de difusión pasiva, se cree que una porción de la captación requiere un proceso de difusión activa (gasto de energía).
- b. Una vez en el interior de la célula el  $^{67}\text{Ga}$  se encuentra libre, excepto una parte que está estrechamente unida a las proteínas celulares. Este dato de la fuerte unión a las proteínas es el primariamente responsable de las imágenes gammagráficas que aparecen varios días después de la administración del material.
- c. El  $^{67}\text{Ga}$  está ligado a las proteínas celulares en forma iónica, no por enlaces covalentes. Tampoco se une por enlaces covalentes al DNA y RNA intracelulares.
- d. La concentración de  $^{67}\text{Ga}$  es igual en el núcleo y en el citoplasma. La membrana celular contiene una cantidad muy baja de radiogallio.

### 3.2. Estudios experimentales.

Con objeto de conocer la distribución del  $^{67}\text{Ga}$  en el interior del organismo se han realizado diversos estudios experimentales, que podemos clasificar en:

- Estudio en animales control.
- Estudio en animales portadores de un tumor experimental.

#### 3.2.1. Animales control.

### 3.2.1.1. Distribución macroscópica.

Diversos autores han estudiado la distribución normal del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  libre de portador en animales de experimentación (generalmente ratas y ratones), observando un depósito de este material fundamentalmente en hígado, bazo, riñón y médula ósea. Nuestro experimento en ratas blancas y ratones grises, que expondemos en el capítulo de resultados, coincide con lo encontrado en la literatura.

La localización es más intensa en la pulpa roja del bazo; en el hígado, el galio se encuentra en los hepatocitos y en las células de Kupffer, con mayor concentración en estas últimas. En las primeras 24 horas existe depósito en los tubos contorneados de la zona más externa del córtex renal (MANFREDI 1973, GLAUBITT 1972, SWARTZENDRUBER 1971).

### 3.2.1.2. Distribución subcelular.

Conforme se ha demostrado, el hígado es un órgano que acumula el citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en una cantidad relativamente alta; así pues, las células hepáticas pueden utilizarse como modelo para estudiar la distribución intracelular del galio.

HAUBOLD y AUBERT (1973) han estudiado por ultracentrifugación diferencial la distribución subcelular del  $^{67}\text{Ga}$  en el hígado de las ratas, observando que la mayoría del radiogalio se encuentra en los lisosomas, identificados por su actividad fosfatasa ácida y  $\beta$ -glucoronidasa y por observación al microscopio electrónico. Igualmente demostraron que el depósito en las mitocondrias y en los microsomas es negligible.

### 3.2.1.3. Biología del ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .

Hemos utilizado para nuestro estudio ratones  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$

(ratón gris) debido a la facilidad de trabajo que ofrece esta raza; por ello consideramos conveniente comentar brevemente la biología de dicho roedor. Este animal es portador de un adenocarcinoma mamario espontáneo, siendo BITTNER en 1944 quien establece el carácter vírico del "factor lácteo" como agente transmisor de este tipo de tumor. DMOCHOWSKI a partir de 1951 estudia la ultraestructura del tumor, definiendo el carácter de las partículas víricas que presentan las células tumorales. A partir de esta fecha han aparecido diversas publicaciones sobre la morfogénesis de las partículas víricas del "factor lácteo de BITTNER" y del tumor mamario de la ratona C<sub>3</sub>H/he producido por la interacción de dicho factor con factores hormonales en un animal susceptible (LAFARGUES 1959, WELLINS 1960 1966, PITELKA 1960, SANZ ESPONERA 1965 1970). Nuestros experimentos han sido realizados antes de la aparición del tumor de BITTNER.

La estirpe C<sub>3</sub>H/he fué obtenida por BAGG en 1920 (albino BAGG X DBA) de una hembra con tumor a la que cruzó con uno de sus propios hijos; de aquí se ha reproducido en consanguinidad por cruces entre hermanos ("inbreeding"). Pasó donada a ANDERVONT en 1930, quien la cedió a HESTON en 1941 y éste al Jackson Laboratoire en 1947, de donde pasó posteriormente al Centro de Selección de Animales de Laboratorio de Francia de Giff-sur-Ivette. Este Centro tuvo serias dificultades para mantener la línea, perdiéndola a mediados de 1964 e importando del Jackson Laboratoire nuevos reproductores en ese mismo año.

El registro de esta raza por el Centro Europeo de Amsterdam se realizó en 1951, procediendo de la línea que HESTON llevaba mantenida en aquella época durante diez años en el National Cancer Institute de Bethesda (USA). En 1963, ante la necesidad para la investigación española de poseer razas seleccionadas, CARDA APARICI como miembro español del Comité Internacional de

Animales de Laboratorio, logra a través de este organismo la cesión de varias razas de ratones homocigóticos para la Sección de Patología Comparada del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Se reciben estas estirpes del Centro de Animales de Laboratorio de Francia.

Los estudios sobre biopatología de la línea C<sub>3</sub>H/he/M (Madrid) en nuestro país han sido realizados por CARDA APARICI y colaboradores (1967), siendo este material el utilizado por nosotros, generalmente cedido por PEREZ CUADRADO del Instituto Nacional de Oncología. Se han estudiado desde su nacimiento 125 ratones (100 hembras y 25 machos), distribuidos de la siguiente forma: 50 hembras se cruzaron en consanguinidad con 25 machos, y 50 hembras se mantienen vírgenes como control. Los hallazgos encontrados en esta cepa han sido los siguientes:

- a. Al comparar los índices reproductivos de esta estirpe con la Swiss (GARCIA PARTIDA 1965) se observa la pobreza procreativa de esta cepa, dando 3,46 partos por hembra y 5,1 crías por camada (6 y 9 en Swiss, respectivamente). Estos datos son altamente expresivos, ya que vienen a significar 17,6 crías por hembra, frente a 53,8 del Swiss, como cifras medias, que representan un 32,7 % del número medio de ratones por hembra Swiss.
- b. El número de partos es escaso: sólo un 46 % de hembras alcanzan un cuarto parto, siendo el quinto y sexto prácticamente despreciables. Este hecho nos muestra el breve período reproductor y la escasa producción de esta cepa, lo que hace que su mantenimiento sea difícil.
- c. El porcentaje de tumores presentados en estas ratonas fué del 84 % para hembras reproductoras y 48 % para hembras vírgenes. Estas cifras no concuerdan con las de

otros autores, que presentan una mayor incidencia tumoral.

- d. La presentación tumoral es más precoz en las hembras madres, de las que un 83 % hacen sus neoplasias entre los ocho y trece meses de edad, mientras en las vírgenes se retrasan hasta los quince meses las primeras neoplasias y a los veitiocho en el último caso. Estos hechos inducen a pensar en la trascendencia de la posible acción hormonal, que directa o indirectamente pudiera manifestarse en el desarrollo de este tipo de neoplasia.
- e. Tanto en las hembras madres como en las hembras vírgenes, la muerte sobreviene en la mayoría de los casos a los dos meses de la aparición del tumor.
- f. La localización topográfica tumoral fué similar en los cuatro grupos mamarios.
- g. Cuatro de las hembras acopladas, de las seis que no presentaron ningún tipo de tumor (fueron ocho las que no tuvieron tumor mamario), eran hermanas de otras que lo tuvieron, cruzadas con el mismo macho, también hermano de ellas, y mantenidas en idénticas condiciones. Esto induce a pensar que en el desarrollo biológico del tumor mamario del ratón, además de los ya conocidos factores genéticos (de estirpe), hormonal (sexual) y el lácteo (vírico tipo Bittner), influya posiblemente un cuarto factor individual de naturaleza desconocida. No parecen existir razones ecológicas capaces de influir en la no presentación de estos tumores, ya que está demostrado que no hay diferencia en la incidencia ni en el desarrollo de tumores mamarios en ratón C<sub>3</sub>H/he mantenidos en régimen convencional o en sistema "germ-free".

h. Los tumores espontáneos de los ratones  $C_3H/He/M$  pertenecientes al gran grupo de las neoplasias espontáneas de la ratona, para los que LIVINGOOD en 1896 intuyera un origen mamario, son adenocarcinomas originados a partir de las células epiteliales de revestimiento de los "acini" glandulares de la mama. Histológicamente se observa un 61 % de formas diferenciadas, 15,3 % indiferenciadas y 23,7 de formas intermedias. El 11,3 % de los tumores dieron metástasis, siempre de localización pulmonar, presentando una estructura glandular, independientemente de que el tumor de origen fuera una forma diferenciada, indiferenciada o intermedia. Los cuerpos de inclusión en el protoplasma celular, cuya naturaleza vírica es admitida generalmente, fueron identificados en todos los casos.

### 3.2.2. Animales portadores de un tumor experimental.

#### 3.2.2.1. Distribución macroscópica.

Los animales utilizados han sido ratas, ratones y conejos con diferentes tipos de tumores experimentales (tumor de Erlich, neoplasma transplantable de la rata, sarcoma de células gigantes, linfoma tímico, linfosarcoma, carcinosarcoma, tumor mamario espontáneo del ratón, etc.) (EDWARDS 1970; HAYES 1970 1973, ITO 1971, HIGASI 1971). En todos ellos se ha observado un acúmulo del radiogalio en el interior del tumor, que ha sido distinto de un tipo a otro, e incluso en tumores de idénticas características. Asimismo, aunque en menor cuantía, el citrato de galio aparece depositado en los huesos, dientes, glándulas salivales, timo, hígado, riñones y mucosa gástrica e intestinal; sin embargo fué mínima la radiactividad encontrada en cerebro, médula espinal, corazón, pulmón, suprarrenales, piel y músculo.

#### 3.2.2.2. Distribución subcelular.



Los estudios de microautorradiografía y de ultracentrifugación realizados en animales de experimentación han mostrado que la localización del  $^{67}\text{Ga}$  es intracelular, fundamentalmente en el citoplasma (HAYES 1970). SWARTZENDRUBER y colaboradores en 1970 y 1971 estudiaron la distribución subcelular del radiogalio, encontrando el 61 % de la actividad en los lisosomas y solamente el 8 % en el núcleo. DECKNER y asociados (1971) encontraron la siguiente distribución en las células del tumor ascitis de Ehrlich: citoplasma 61 %, microsomas 18 %, núcleo 9 %, mitocondrias 5 %, ribosomas 5 % y lisosomas 2 %.

Por métodos de ultracentrifugación diferencial han podido aislarse los gránulos a los que se une el galio (BROWN 1972). Estos gránulos son comunes a diferentes tipos de tumores y han sido identificados como lisosomas, enzimáticamente (por su contenido en fosfatasa ácida y N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa) y morfológicamente por autorradiografía con microscopio electrónico.

ITO y colaboradores (1971) han presentado sus conclusiones sobre la distribución subcelular del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en el hígado y en el carcinoma VX-2 del conejo, estudiadas por ultracentrifugación. La fracción soluble del hígado contenía el 15,2 % de la radiactividad del homogenizado, mientras que la fracción soluble del tumor VX-2 tenía el 33,2 %. La actividad de la fracción nuclear era 30,6 % en el hígado y 33,4 % en el tumor. La radiactividad mitocondrial fué del 54,2 % en las células hepáticas y del 22,9 % en las tumorales. Para las fracciones microsomales las actividades fueron 32,2 % en las células hepáticas y 22,2 % en las células del carcinoma VX-2.

### 3.2.2.3. Tumores experimentales en el ratón $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .

Nosotros hemos estudiado la distribución macroscópica del  $^{67}\text{Ga}$  en ratones  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ . Estos animales (hembras) fueron

inoculados intraperitonealmente con una suspensión de células neoplásicas humanas en suero salino, recogidas de un líquido ascítico procedente de una enferma portadora de un adenocarcinoma de cuello uterino. Aparecieron diversas tumoraciones en algunos animales (en mama, hígado, ovario, etc.) y se trasplantó subcutáneamente un tumor de mama y un tumor hepático a hermanas singénicas, obteniendo dos líneas tumorales Ca M y Ca H, procedentes del tumor mamario y hepático respectivamente. El mantenimiento de las líneas se lleva a cabo mediante trasplantes subcutáneos de 2 mm de cada tumor a intervalos de 20 - 35 días, según las líneas, en hembras singénicas (PEREZ CUADRADO 1969).

Antes de la clasificación definitiva de estas líneas como formadas por tumores inducidos o espontáneos, ha de completarse primero su estudio histopatológico, así como su ultraestructura y constitución antigénica. En cuanto a la posibilidad remota de que hayan sido tumores inducidos, solamente tenemos el hecho de que todos los animales recibieron material canceroso humano y que los tumores aparecieron en el plazo de dos meses, ninguno antes o después. Sin embargo es más lógico considerar dichos tumores como espontáneos, mientras no se demuestre lo contrario, ya que al ser vírgenes las ratonas originarias en las que se inoculó el tumor y sabiendo según los trabajos de CARDA APARICI (1967) que estas hembras presentan espontáneamente este tipo de neoplasias entre los meses 15 y 28, edad que tenían cuando aparecieron los mismos, es más probable no considerarlos como tumores inducidos (PEREZ CUADRADO 1970).

La "toma" en aquellos animales incapaces de rechazar el trasplante (2 mm de tumor viable) se presenta al cabo de dos semanas aproximadamente, como una tumoración activa que mide 0,5 cm de diámetro y progresa invariablemente hasta alcanzar los 2 - 3 cm e incluso 5 cm, de quince a treinta días más tarde.

La masa neoplásica, de tamaño variable, está con frecuencia seudolobulada y a veces ulcerada. La evolución clínica espontánea es siempre fatal en 35 - 60 días, con un cuadro de caquexia progresiva y adinamia. El tumor invade el peritoneo parietal adyacente en la mayoría de los casos y se han observado metástasis en pulmón e hígado en un 5 % de las autopsias.

La exéresis quirúrgica parcial, incluso de un 80 % del tumor, no sólo no interfiere con el crecimiento del mismo, sino que le exacerba y precipita la muerte de estos animales dentro de un cuadro clínico más grave. Si por el contrario, la resección es completa, todos los animales mejoran clínicamente, al menos durante unos días; en estos casos la evolución ulterior presenta unas veces recidivas y otras curaciones aparentes en todas las líneas.

El primer hecho encontrado reiteradamente al practicar el trasplante de tejido neoplásico en animales singénicos tiene dos aspectos igualmente interesantes: uno, la aceptación o toma del tumor entre el 60 al 91 % de los animales y otro, el rechazo del tejido trasplantado en el resto de los ratones. Teniendo los animales una carga genética idéntica, se atribuye el rechazo a la efectividad de las células inmunocompetentes frente a los antígenos cáncer-específicos, cuya existencia en tumores experimentales se admite universalmente. Las tomas del tumor, por el contrario, revelarían el fracaso de dichas células.

Sin embargo se ha observado (PEREZ CUADRADO 1970)', que a partir de una incidencia variable en el porcentaje de tomas del primer trasplante de unas líneas a otras, existe un hecho común a todas ellas. Este hecho es, que la repetición sucesiva de inóculos tumorales a los animales que previamente habían rechazado un determinado número de trasplantes tumorales (de una misma línea) conduce a una depresión de la resistencia inmunológica del huesped frente al tumor, llegándose a conseguir finalmente tomas en el 100 % de los casos en todas las líneas.

De todo cuanto antecede se infieren los postulados siguientes:

- a. Los animales de experimentación ofrecen una resistencia inmunológica natural frente a la toma de trasplantes de tejido neoplásico.
- b. Dicha resistencia, variable de unas líneas experimentales a otras, puede ser sobrepasada en el 100 % de los casos mediante el empleo de trasplantes singénicos sucesivos.
- c. En los trasplantes de tejido neoplásico (sistema singénico) y en contraste con los tejidos no cancerosos, no se ha observado el llamado "fenómeno de segundo injerto".

Sea cual fuere el origen de estas líneas -inducido o es pontáneo- es evidente que el depósito del radiogallio es diferente de una a otra, como veremos en el capítulo de resultados. Asimismo es también distinta la biopatología de los animales portadores de Ca M o de Ca H. Tampoco se parecen al tumor de Bittner ya que no existe antigenicidad cruzada de trasplante, mientras que en tu mores inducidos por virus si la hay.

#### 3.2.2.4. Biopatología del ratón C<sub>3</sub>H/he/M portador de un tumor Ca M.

Hemos podido evidenciar los siguientes hallazgos:

- a. Ulceración frecuente del tumor a partir de los veinte días.
- b. Tumor necrosado centralmente.
- c. Esplenomegalia.
- d. La caquexia aparece antes que en la línea Ca H y el "exitus letalis" es más precoz.

- e. El tumor invade el peritoneo parietal adyacente en el 90 % de los casos.
- f. El crecimiento tumoral es más lento que el del Ca H.
- g. Las recidivas tras la exéresis quirúrgica total son alrededor del 3 %.
- h. Si después de la extirpación quirúrgica completa de la masa tumoral se realiza un segundo inóculo de su propio tumor, el 73 % de los animales consigue rechazar su autotrasplante.
- i. Macroscópicamente el tumor aparece como una masa ligeramente resistente a la presión, con una zona de necrosis central a veces superior al 40 %. Al microscopio se observa un neoplasma epitelial difuso, indiferenciado, que infiltra piel y tejidos subyacentes, incluido el peritoneo parietal. Las células neoplásicas, poligonales, bastante uniformes en cuanto a tamaño, forma y características de tinción, crecen en sábana o formando masas nodulares, separadas por un estroma a veces casi inaparente. Aparecen gran número de células inflamatorias en las zonas adyacentes a los focos necróticos. No se observan cambios ostensibles de las características microscópicas del neoplasma en los pases sucesivos.
- j. En este tipo de tumor no se observan las partículas víricas intracitoplasmáticas (que son características y típicas del tumor de Bittner), pero en cambio se visualizan algunas en el intersticio celular. Este hecho puede considerarse a este tumor como espontáneo; ahora bien, este hallazgo por sí solo no puede ser concluyente, ya que la producción de tales partículas por las células

neoplásicas ha sido postulado como posible por algunos investigadores.

3.2.2.5. Biopatología del ratón C<sub>3</sub>H/he/M portador de un tumor Ca H.

Las conclusiones obtenidas se enumeran a continuación:

- a. Escasa ulceración del tumor.
- b. Tumor generalmente sin necrosis central.
- c. Bazo de tamaño normal.
- d. La caquexia es de aparición más tardía que en la línea Ca M.
- e. El tumor invade el peritoneo parietal subyacente en el 60 % de los casos.
- f. El crecimiento tumoral es más rápido que el del Ca M.
- g. Las recidivas tras la exéresis quirúrgica completa son del orden del 46 %.
- h. Si después de la extirpación quirúrgica total de la masa tumoral se realiza un segundo inóculo subcutáneo de su propio tumor, el 10 % solamente logra rechazar su auto-trasplante.
- i. A excepción del hepatoma originario son tumores de consistencia encefaloide, muy vascularizados y con algunas zonas hemorrágicas. El neoplasma original muestra un crecimiento anaplásico, que sustituye casi por completo al parénquima hepático, del que solamente se pueden

identificar algunas cadenas celulares muy alteradas en el centro y en la periferia del tumor. Tras el primer pase se observa un crecimiento epitelial con estructuras pseudoglandulares y un estroma muy vascularizado. En generaciones posteriores el tumor evidencia una forma de crecimiento semejante a la del hepatoma espontáneo en ratones C<sub>3</sub>H/he; se observan cordones celulares que recuerdan a los cordones hepáticos, alternando con espacios vasculares semejantes a los sinusoides del hígado. Este tipo de diferenciación se acompaña en los pases siguientes de un crecimiento de tipo glandular.

- j. En los tumores de esta línea no se han observado partículas víricas.

### 3.3. Estudios clínicos.

#### 3.3.1. Personas control.

Es indispensable conocer la distribución normal del citrato de <sup>67</sup>Ga en el organismo humano para poder interpretar correctamente las imágenes gammagráficas. Se han realizado diferentes estudios en personas libres de enfermedad (SMALL 1971, EDWARDS 1972, LARSON 1973), encontrándose los siguientes hallazgos:

##### a. Cabeza y cuello.

A nivel de la región bucal aparece un discreto depósito, que es simétrico y que no está determinado si pertenece a hueso o a tejidos blandos. Igualmente suele aparecer una ligera captación en la porción posterior de la calota craneal (por su mayor contenido en médula ósea). Las glándulas salivales se visualizan frecuentemente, sin que sea necesario que lo hagan bilateralmente,

como sería de esperar. Ocasionalmente aparecen las glándulas lagrimales. En las vértebras cervicales y alguna vez en la cara anterior del cuello puede evidenciarse un pequeño acúmulo de la actividad. En todos los casos la cantidad de radiactividad es baja y no interfiere con las zonas de depósito patológico.

b. Tórax.

Pequeño depósito en costillas y escápulas (en las gammagrafías en proyección posteroanterior). El esternón es el lugar de mayor dificultad, ya que normalmente presenta una captación alta; por tanto en muchas ocasiones para estudiar la región mediastínica, será necesario realizar la exploración en proyección lateral. En los hombros, a veces, suele verse un pequeño acúmulo del radiogalio, que es simétrico y no interfiere en la interpretación de la gammagrafía.

A nivel de las glándulas mamarias femeninas puede aparecer un ligero depósito, que se hace más intenso cuando se encuentran bajo el estímulo fisiológico de la menarquia, ciclo estrogénico, progestágenos y en el embarazo y postparto (FOGH 1971, LARSON 1971). Los estudios de HAYES y EDWARDS (1973) en hamsters a término de embarazo muestran que las glándulas mamarias tienen, aproximadamente, una concentración de  $^{67}\text{Ga}$  cinco veces más alta que la de otros tejidos y veinte veces mayor que la de las mamas de animales no preñados. Los altos niveles de actividad que prsentan las glándulas mamarias de los hamsters preñados y de las mujeres en el postparto, podrían estar en relación con la ya mencionada asociación del  $^{67}\text{Ga}$  con los lisosomas, ya que los niveles de enzimas lisosómicas se han encontrado elevados en animales



embarazados y en período de lactación, así como en los procesos de involución de la mama (GREENBAUM 1954, HELMINEN 1968). HOFFER y colaboradores en 1977 han demostrado que el  $^{67}\text{Ga}$  se une a la lactoferrina con mayor avidez que a la transferrina, lo que podría explicar el aumento del depósito de actividad a nivel de las mamas, ya que esta proteína se encuentra en altas concentraciones en la leche y en los calostros.

c. Abdomen.

La porción superior del abdomen es la que presenta mayores problemas, ya que aparece una alta captación del radiofármaco en hígado y bazo. En la proyección posteroanterior se hace visible un depósito en columna lumbar y sacro. En la exploración anteroposterior pueden visualizarse las espinas ilíacas anterosuperiores. La excrección del material radiactivo por intestino y riñón pueden ocasionar dificultades en la interpretación, fundamentalmente a las 24 y 48 horas; hasta ahora se había aconsejado el uso de laxantes y enemas para disminuir la actividad intestinal, pero últimamente (ZEMAN y RYERSON 1977) se ha comunicado el escaso valor de estas preparaciones, aconsejándose repetir la exploración en fechas más tardías.

d. Extremidades.

La concentración de  $^{67}\text{Ga}$  es normalmente más alta en las epífisis de los huesos largos, apareciendo fundamentalmente en codos y rodillas. Es mucho más intensa en los niños en período de crecimiento óseo.

La variación en la distribución del radiofármaco de una persona a otra y las diferentes concentraciones dentro de un

órgano son datos que debemos considerar en el momento de interpretar el estudio. Así se ha visto que en el riñón, la corteza muestra un mayor depósito de radiogallio que la médula y que dentro del córtex renal la mayoría de la actividad se localiza en los tubos contorneados (CLOUTIER 1971). La mayor parte de la radiactividad existente en hígado, bazo y médula ósea se encuentra en los macrófagos y en los histiocitos.

### 3.3.2. Personas portadoras de enfermedad maligna.

A partir de la publicación inicial de EDWARDS y HAYES en 1969 han aparecido diversos trabajos en los que se recoge la experiencia de la utilización del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en el diagnóstico de las enfermedades malignas (ver bibliografía adjunta). Sumarizando los resultados hallados en diversas instituciones y considerando como negativas las gammagrafías dudosas, se ha encontrado un 68 % de positividades en conjunto. En los linfomas malignos el índice de positividad es de 74 %; en el cáncer de pulmón 85 % y en el cáncer de mama 57 %.

Un hecho señalado por distintos autores y comprobado en nuestra serie es la demostración de metástasis clínicamente insospechadas, en las que la radiografía convencional era negativa o no concluyente (HAYES 1970, ARNAIZ BUENO 1972, FOGH 1972, HIGASI 1972, KRAMER 1973).

En comparación con otros tumores de la misma histología hemos encontrado un menor depósito del material radiactivo en los pacientes que estaban, o habían estado, sometidos a tratamiento radioterápico o quimioterápico en el momento de la realización del estudio. Esta observación, también comprobada por otros autores, nos hace pensar que la exploración con citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es un índice de viabilidad de las células tumorales, lo que puede ser de utilidad práctica para el control postoperatorio

de las enfermedades neoplásicas. Igualmente y apoyando esta teoría se ha visto un depósito del radiogalio considerablemente menor en los lugares de necrosis y fibrosis (EDWARDS 1970).

La distribución morfológica y retención corporal de la actividad en pacientes con tumoraciones malignas ha sido estudiada por NELSON y colaboradores (1971, 1972).

### 3.3.3. Personas portadoras de enfermedad benigna.

Se ha encontrado depósito anormal del radiogalio en personas portadoras de diferentes procesos infecciosos y no malignos, como inflamaciones inespecíficas del pulmón, tuberculosis pulmonar, sarcoidosis, neumonitis, pleuritis, infarto pulmonar, fibrosis pulmonar, absceso de pulmón, absceso de mama, ginecomastia, inflamación de glándulas salivales, infarto de miocardio, infarto cerebral, colecistitis, etc. (ver bibliografía adjunta). Igualmente ha sido estudiada la captación del  $^{67}\text{Ga}$  en diversos abscesos experimentales (HAYES 1968, ITO 1971, BLAIR 1973, HARVEY 1973) e incluso se ha utilizado el citrato de  $^{67}\text{Ga}$  como marcador de leucocitos para el diagnóstico de los abscesos (BURLERSON 1973, 1974). Sin embargo, en estas lesiones benignas el acúmulo es menos frecuente y generalmente de menor intensidad que en las malignas, soliendo desaparecer con la terapéutica adecuada. Una observación interesante es que el depósito del citrato de galio es de mucha mayor intensidad en los procesos inflamatorios agudos que en los crónicos.

El mecanismo de depósito del material radiactivo en las lesiones benignas no está totalmente aclarado en la actualidad, pero parece tener relación con la presencia de macrófagos, los cuales poseen abundantes lisosomas; los trabajos previos de SWARTZEN-DRUBER y colaboradores en 1971 demostraron la localización del radiogalio en las células fagocíticas de los tejidos linfo-reticulares.

Ha sido estudiada por HAUBOLD y AULBERT (1973) la distribución subcelular del galio en un ganglio linfático de un paciente con sarcoidosis de Boeck, apareciendo la radiactividad localizada en la fracción lisosomal.

### 3.4. Dosimetría.

Han sido varios los autores (EDWARDS 1969, HAYES 1969, POPHAM 1970, CLOUTIER 1971, LANGHAMER 1972) y los procedimientos empleados para el cálculo de la cantidad de radiación recibida por el cuerpo total y los diferentes órganos, después de la administración intravenosa de citrato de  $^{67}\text{Ga}$  (LOEVINGER 1968, SNYDER 1969, DILLMAN 1970). Las dosis comunicadas oscilan entre 0,30 - 0,40 rad /mCi ( $8,10 \cdot 10^{-2}$  -  $10,81 \cdot 10^{-2}$  mGy/MBq) para el cuerpo total.

Recientemente, el MIRD (1973) ha publicado los resultados sobre la dosis absorbida por diferentes tejidos y el cuerpo total después de la inyección endovenosa de  $^{67}\text{Ga}$  de alta actividad específica, que presentamos en la Tabla IV. Los cálculos de dosis se han realizado asumiendo una distribución uniforme de la actividad en cada órgano y en el cuerpo total. La dosis corporal total queda establecida en 0,26 rad /mCi ( $7,02 \cdot 10^{-2}$  mGy/MBq).

#### a. Datos biológicos.

La retención corporal del galio ha sido estudiada por WATSON y colaboradores (1973) con un contador de cuerpo total en 112 pacientes mayores de cuarenta años, en los que se realizaron 332 medidas a intervalos diferentes durante las 410 horas siguientes a la inyección del radionúclido. La curva de retención puede ser ajustada a dos componentes exponenciales: uno corto, con un tiempo medio biológico de alrededor de 30 horas y otro largo,

cuyo tiempo medio biológico es de 613 horas. El primero corresponde al 17 % de la actividad administrada y el segundo al 83 %.

b. Estimación de la dosis absorbida.

La dosis recibida por el cuerpo total se calculó utilizando la ecuación básica del MIRD y los datos de retención corporal.

Para la determinación de la dosis en los órganos específicos, excepto para la médula ósea y el tracto gastrointestinal se empleó la ecuación preconizada por CLOUTIER y colaboradores (1973) teniendo en consideración la dosis transmitida por los órganos vecinos y la que queda en el organismo. Para los cálculos se usó la concentración de la actividad en los diferentes tejidos, asumiendo que el 17 % de la actividad abandona el órgano con un tiempo medio biológico de 30 horas y la restante lo hace con un tiempo medio biológico de 613 horas.

La dosis en el tracto gastrointestinal se calculó asumiendo que el 9 % de la actividad encontrada en las heces (NELSON 1972) había entrado en el intestino. El tiempo de permanencia en intestino delgado, porción superior de intestino grueso y porción inferior de intestino grueso se estimó en 4, 13 y 24 horas respectivamente. La dosis total en el tejido gastrointestinal incluye la dosis proveniente de la actividad del propio tejido, la de su contenido y la remanente del organismo.

LANGHAMER y colaboradores (1972) estiman que es esencial para calcular correctamente la dosis absorbida, el conocimiento exacto de la distribución de la radiactividad; el asumir

una distribución homogénea es solamente una aproximación al problema. Los resultados por ellos encontrados se expresan en la Tabla V, encontrando una dosis corporal total de 0,25 rad /mCi ( $6,75 \cdot 10^{-2}$  mGy/MBq) de  $^{67}\text{Ga}$ .

#### 4. MATERIAL Y METODOS

## 4. MATERIAL Y METODOS

### 4.1. Material.

4.1.1. Radiofármaco.

4.1.2. Instrumentación.

4.1.3. Estudios experimentales.

4.1.4. Estudios clínicos.

### 4.2. Métodos.

4.2.1. Dosis y vía de administración.

4.2.2. Metodología de trabajo en animales de experimentación.

4.2.3. Metodología de trabajo en pacientes.

4.2.4. Análisis estadístico.



#### 4. MATERIAL Y METODOS

##### 4.1. Material.

##### 4.1.1. Radiofármaco.

Galio-67 libre de portador, conteniendo 1,6 - 2,5 mg/ml de citrato sódico y 0,9 % de alcohol bencílico como conservador. La solución presenta un color rosado debido a la adición de alrededor de 0,002 % de rojo fenol como indicador del pH y tiene menos de 0,5 % de  $^{66}\text{Ga}$  y 0,004 % de  $^{65}\text{Zn}$ . La actividad específica es de 1 mCi/ml (37 MBq/ml).

##### 4.1.2. Instrumentación.

- a. Gammágrafos dinámicos o convencionales, con un detector sólido de yoduro sódico activado con talio de 12,5 cm de diámetro y 5 cm de grosor. El espectrómetro ha sido colocado entre 150 - 330 KeV. Los colimadores empleados han sido de media energía y alta sensibilidad y el sistema de registro en papel y placa fotográfica.
- b. Gammógrafo dinámico de cuerpo total. Las características básicas son idénticas a las descritas para los gammágrafos

convencionales, añadiéndole un sistema de minificación de imagen de hasta 5:1 que permite realizar en una sola exploración todo el estudio corporal. El sistema de registro se ha realizado sobre papel, placa fotográfica y pantalla de televisión en color o blanco y negro. Asimismo dispone de un pequeño ordenador que permite manipular la información procedente del detector y conservarla en una cassette digital, que posteriormente puede ser reproducida sobre papel, placa fotográfica o pantalla de televisión.

c. Gammágrafos estáticos. Hemos utilizado dos tipos de gammacámara tipo Anger:

- Detector sólido de yoduro sódico activado con talio de 32 cm de diámetro y 1,25 cm de grosor, con un campo útil de visión de 25 cm. Espectrómetro situado entre 150 - 330 KeV y colimador de orificios paralelos y alta sensibilidad para energías medias. La gammacámara está conexionada a un sistema de cuerpo total, a un procesador de datos y a un sistema de registro secuencial de imágenes en placa fotográfica. La recogida de la información se ha realizado sobre foto polaroid directamente del osciloscopio de la gammacámara y en placa fotográfica a través del sistema de registro secuencial.
- Detector sólido de yoduro sódico activado con talio de 45 cm de diámetro y 1,25 cm de grosor, con un campo útil de visión de 40 cm. Espectrómetro colocado entre 150 - 330 KeV. Colimador de orificios paralelos y en algunos casos convergente, para energías medias. La gammacámara se encuentra conectada a un sistema de registro secuencial de imágenes en placa

fotográfica. La recogida de la información se ha efectuado sobre foto polaroid directamente del osciloscopio de la gammacámara y sobre placa fotográfica a través del sistema de registro secuencial.

- d. Contador automático de muestras gamma con capacidad para 300 muestras y tres canales independientes con sus correspondientes espectrómetros. Detector sólido de yoduro sódico activado con talio de 5 cm de diámetro y 5 cm de espesor, con un pozo de 1,65 cm de diámetro. Espectrómetros entre 150 - 330 KeV. Recogida de datos por teletipo.
- e. Balanza analítica digital, con un alcance de pesada de 160 gr, alcance de escala de 100 mg y paso gradual de cifras de 0,01 mg.

#### 4.1.3. Estudios experimentales.

##### a. Animales control.

Hemos estudiado la distribución corporal del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en dos tipos de animales:

- Siete ratas blancas machos, con un peso que oscilaba entre 250 - 410 gramos.
- Dieciseis ratones grises machos  $\text{C}_3\text{H/he/M}$ , con un peso comprendido entre 28 - 38 gramos.

##### b. Ratones grises $\text{C}_3\text{H/he/M}$ portadores de un tumor Ca M.

Diez animales, 5 machos y 5 hembras, cuyo peso se encontraba entre 20 y 30 gramos.

c. Ratones grises  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca H.

Diez animales, 5 machos y 5 hembras, con un peso variable entre 22 - 30 gramos.

4.1.4. Estudios clínicos.

El número total de casos estudiado ha sido de 534, repartidos de la manera siguiente:

a. Personas control.

Diez individuos, 5 varones y 5 hembras, con edades comprendidas entre los 25 y 46 años.

b. Personas portadoras de enfermedad maligna.

Se han estudiado 456 pacientes con edades comprendidas entre los 3 y 80 años, de los cuales 318 eran varones y 138 hembras. Tenemos comprobación anatomopatológica en 423. La distribución según el tipo de enfermedad la hemos realizado según la Clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (NOMENCLATURA ILUSTRADA DE LOS TUMORES, Springer Verlag, 1969) y se muestra en la Tabla VI.

c. Personas portadoras de enfermedad benigna.

Hemos estudiado 68 pacientes con edades que oscilaban entre los 17 y 70 años, siendo 45 varones y 23 hembras. Existe comprobación anatomopatológica en todos los casos. La distribución según el tipo de enfermedad aparece en la Tabla VI.

#### 4.2. Métodos.

##### 4.2.1. Dosis y vía de administración.

###### a. Animales de experimentación.

A las ratas blancas se les ha administrado una dosis de 100  $\mu\text{Ci}$  (3,7 MBq) de citrato de  $^{67}\text{Ga}$  por vía intramuscular y a los ratones 50  $\mu\text{Ci}$  (1,85 MBq) por la misma vía.

###### b. Personas.

La dosis habitual ha oscilado entre 40 - 50  $\mu\text{Ci}$  (1,48 - 1,85 MBq) por kilogramo de peso, administrada intravenosamente.

##### 4.2.2. Metodología de trabajo en animales de experimentación.

Los animales fueron sacrificados con éter en períodos de tiempo diferentes a la administración del radiofármaco, oscilando entre las 43 - 168 horas para las ratas control, 46 - 333 horas para los ratones control, 91 - 283 horas en los ratones portadores de un tumor Ca M y 91 - 305 horas en los ratones con tumor Ca H.

Se tomaron diferentes muestras orgánicas (que aparecen en las Tablas de Resultados), que fueron pesadas y contada inmediatamente su radiactividad en un detector de centelleo tipo "pozo". Los resultados se han expresado como % dosis / órgano total y % dosis / gramo de órgano.

##### 4.2.3. Metodología de trabajo en pacientes.

###### a. Controles.

Se realizaron los siguientes estudios:

- Aclaramiento plasmático del citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .

Extracción seriada de 3 ml de sangre heparinizada, después de la inyección intravenosa del radiofármaco, a los siguientes tiempos: 1, 3, 5, 10, 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 24, 48 y 72 horas. Después de separado el plasma fué contada su radiactividad en un detector de centelleo tipo "pozo", llevando estos valores a un papel semilogarítmico.

- Concentración plasmática del citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .

Medida de la radiactividad plasmática en muestras obtenidas los días 1, 2 y 3 post-inyección del radiofármaco. Los resultados se han expresado en % dosis / litro de plasma.

- Eliminación urinaria del citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .

Recogida completa de orina los días 1, 2 y 3 post-inyección del radioisótopo. Los resultados se muestran en % de la dosis administrada.

b. Personas portadoras de enfermedad.

Aunque los niveles sanguíneos de  $^{67}\text{Ga}$  son bajos a las 24 horas de la administración, hemos preferido esperar hasta las 48 - 72 horas para la realización del estudio. Los pacientes no necesitan ninguna preparación especial; sin embargo antes de la exploración de la región abdominal es aconsejable el uso de laxantes y enemas no irritantes para eliminar en todo lo que sea

posible la actividad existente en el intestino. En estos casos también puede retrasarse el comienzo del estudio a 96 o más horas. En la mayoría de los casos se ha realizado la exploración en proyecciones diferentes para determinar la localización de la lesión.

#### 4.2.4. Análisis estadístico.

Los parámetros numéricos que se considerarán de mayor interés se han tratado estadísticamente determinando su valor medio, su desviación típica, así como el error típico de la media, construyéndose un intervalo de confianza de la media del 95 %. Igualmente se ha determinado los límites de significación de la distribución de Student para comparar las medias entre dos poblaciones. El método de cálculo es el siguiente:

##### a. Media aritmética.

Si consideramos n datos,  $X_1, X_2, \dots, X_n$

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_N}{N} = \frac{\sum_{j=1}^N X_j}{N} = \frac{\Sigma X}{N}$$

Este parámetro nos da el valor más probable o punto de acumulación de los datos.

##### b. Desviación típica (D.S.).

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^N (X_j - \bar{X})^2}{N - 1}} = \sqrt{\frac{\Sigma (X - \bar{X})^2}{N - 1}}$$

##### c. Error típico de la media (S.M.).

$$S_{\bar{X}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

Los datos anteriores nos dan una medida de la dispersión de los valores.

d. Construcción del intervalo de confianza de la media.

Se busca el valor  $t$  de la distribución de Student correspondiente a  $(N-1)$  grados de libertad y un nivel de confianza del 95 %. Multiplicando este valor por el error típico de la media se obtiene el parámetro SEMI o amplitud del semiintervalo de confianza. Sumando y restando este valor a la media, se hallan los parámetros EXT. SUP. y EXT. INF. que son los límites que de terminan el intervalo de confianza.

e. Límites de significancia de la distribución de Student.

Para ello se calcula el valor  $t$  con arreglo a la siguiente fórmula:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}}$$

Esta cifra llevada a la correspondiente tabla con  $(N-2)$  grados de libertad nos da los límites de significancia de la distribución de Student.

f. Prueba chi-cuadrado.

- Definición.

Una medida de la discrepancia existente entre las frecuencias observadas y esperadas es suministrada por el estadístico  $\chi^2$ , dado por:

$$\chi^2 = \frac{(o_1 - e_1)^2}{e_1} + \frac{(o_2 - e_2)^2}{e_2} + \dots + \frac{(o_k - e_k)^2}{e_k} = \sum_{j=1}^k \frac{(o_j - e_j)^2}{e_j}$$



- Ensayos de significación.

En la práctica, las frecuencias esperadas se calculan de acuerdo con una hipótesis  $H_0$ . Si bajo esta hipótesis el valor calculado de  $\chi^2$  es mayor que algún valor crítico (tal como  $\chi^2_{0,95}$  que es el valor crítico al nivel de significación de 0,050), se deduce que las frecuencias observadas difieren significativamente de las esperadas y se rechaza  $H_0$  al nivel de significación correspondiente. En caso contrario, se aceptará o al menos no se rechazará. Este procedimiento se llama ensayo o prueba de chi-cuadrado de la hipótesis.

- Tablas de contingencia.

Las tablas en las que las frecuencias observadas ocupan  $h$  filas y  $k$  columnas se denominan tablas de clasificación doble o tablas  $h \times k$ . Tales tablas se llaman a menudo tablas de contingencia.

Correspondiendo en cada frecuencia observada en una tabla de contingencia  $h \times k$ , hay una frecuencia teórica o esperada que se calcula bajo alguna hipótesis y según las reglas de probabilidad. Estas frecuencias que ocupan las casillas de una tabla de contingencia se llaman frecuencias elementales. La frecuencia total de cada fila es la llamada frecuencia marginal.

Para estudiar el acuerdo entre las frecuencias observadas y esperadas, se calcula el estadístico:

$$\chi^2 = \sum_j \frac{(o_j - e_j)^2}{e_j}$$

donde la suma se extiende a todas las casillas de la tabla de contingencia. Esta suma contiene  $hk$  términos.

El número de grados de libertad  $v$  de la distribución chi-cuadrado está dado para  $h > 1$ ,  $k > 1$  por:

$$v = (h-1)(k-1)$$

si las frecuencias esperadas pueden calcularse sin tener que estimar parámetros poblacionales con los estadísticos muestrales.

- Corrección de Yates para la continuidad.

Esta corrección consiste en:

$$\chi^2 \text{ (corregida)} = \frac{(|o_1 - e_1| - 0.5)^2}{e_1} + \frac{(|o_2 - e_2| - 0.5)^2}{e_2} + \dots + \frac{(|o_k - e_k| - 0.5)^2}{e_k}$$

En general, la corrección se hace solamente cuando el número de grados de libertad es  $v = 1$  y para muestras pequeñas donde cada frecuencia esperada se encuentra entre 5 y 10.

## 5. RESULTADOS

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Estudios experimentales.

- 5.1.1. Animales control.
- 5.1.2. Ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca M.
- 5.1.3. Ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca H.
- 5.1.4. Comparación de resultados entre ratones  $C_3H/he/M$  control y ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca M.
- 5.1.5. Comparación de resultados entre ratones  $C_3H/he/M$  control y ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca H.
- 5.1.6. Comparación de resultados entre ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca M y ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca H.

### 5.2. Estudios clínicos.

#### 5.2.1. Personas control.

- 5.2.1.1. Aclaramiento plasmático.
- 5.2.1.2. Concentración plasmática.
- 5.2.1.3. Eliminación urinaria.
- 5.2.1.4. Hallazgos gammagráficos.

#### 5.2.2. Pacientes con enfermedad maligna.

- 5.2.2.1. Enfermedades malignas con comprobación anatomopatológica.

##### 5.2.2.1.1. Primitivas

5.2.2.1.2. Recidivas.

5.2.2.1.3. Secundarias.

5.2.2.2. Enfermedades malignas sin comprobación  
anatomopatológica.

5.2.3. Pacientes con enfermedad benigna.

5.2.3.1. Tumores.

5.2.3.2. Afecciones no tumorales.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Estudios experimentales.

En cada uno de los apartados siguientes expresaremos los resultados como "porcentaje de la dosis administrada por órgano total" y "porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano".

#### 5.1.1. Animales control.

##### a. Ratas blancas machos.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tablas VII y VIII).

Hígado	:	7,620 $\pm$ 1,372
Riñones	:	1,624 $\pm$ 0,262
Bazo	:	1,281 $\pm$ 0,349
Hueso	:	0,940 $\pm$ 0,150
Testículos	:	0,906 $\pm$ 0,175
Tiroides	:	0,347 $\pm$ 0,077

En el intestino vimos como disminuía la actividad conforme se retrasaba el tiempo de sacrificio de los animales.

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tablas IX y X).

Bazo	:	2,034 ± 0,623
Hígado	:	0,736 ± 0,129
Hueso	:	0,721 ± 0,042
Riñones	:	0,710 ± 0,104
Tiroides	:	0,617 ± 0,105
Glándulas salivales	:	0,591 ± 0,013

b. Ratones grises C<sub>3</sub>H/he/M control.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tablas XI y XII).

Hígado	:	11,767 ± 2,975
Riñones	:	2,274 ± 0,733
Tiroides	:	1,394 ± 0,429
Bazo	:	0,841 ± 0,357
Hueso	:	0,704 ± 0,168

En el intestino se evidencia un descenso de la actividad conforme se retrasa el tiempo de sacrificio de los animales.

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tablas XIII y XIV).

Hígado	:	6,959 ± 2,091
Hueso	:	6,704 ± 1,395
Bazo	:	5,999 ± 1,887
Tiroides	:	5,854 ± 1,333
Riñones	:	3,618 ± 1,171

### 5.1.2. Ratones C<sub>3</sub>H/he/M portadores de un tumor Ca M.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tablas XV y XVI).

Hígado	:	28,700 ± 4,449
Bazo	:	8,001 ± 1,740
Riñones	:	6,469 ± 1,681
Tiroides	:	1,315 ± 0,290
Ovarios y útero	:	0,842 ± 0,281
TUMOR	:	7,659 ± 3,882

En el intestino el porcentaje de actividad disminuye en función del tiempo de sacrificio de los animales.

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tablas XVII y XVIII).

Riñones	:	19,652 ± 4,501
Hígado	:	14,605 ± 3,325
Bazo	:	13,000 ± 3,571
Tiroides	:	12,581 ± 3,742
Hueso	:	6,469 ± 1,397
TUMOR	:	3,872 ± 2,348



### 5.1.3. Ratones C<sub>3</sub>H/he/M portadores de un tumor Ca H.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tablas XIX y XX).

Hígado	:	14,198 ± 3,038
Bazo	:	2,526 ± 1,043
Riñones	:	2,163 ± 0,576
Tiroides	:	1,223 ± 0,301
Hueso	:	1,087 ± 0,148
TUMOR	:	1,915 ± 0,814

La actividad intestinal disminuye conforme se retrasa el tiempo de sacrificio de los animales.

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tablas XXI y XXII).

Hueso	:	11,683 ± 1,897
Bazo	:	11,433 ± 4,912
Hígado	:	9,006 ± 2,662
Tiroides	:	8,682 ± 1,785
Riñones	:	5,643 ± 1,922
TUMOR	:	2,191 ± 1,778

5.1.4. Comparación de resultados entre ratones  $C_3H/he/M$  control y ratones  $C_3H/he/M$  portadores de un tumor Ca M.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tabla XXIII).

Existe una diferencia estadísticamente significativa del mayor depósito del citrato de  $^{67}Ga$  en los siguientes órganos del ratón portador de tumor, conforme indica la  $t$  de Student:

Bazo	:	$t = 12,84$	$P < 0,001$
Hígado	:	$t = 10,64$	$P < 0,001$
Riñones	:	$t = 7,46$	$P < 0,001$
Pulmones	:	$t = 7,07$	$P < 0,001$
Testículos	:	$t = 6,67$	$P < 0,001$

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tabla XXIV).

La diferencia de acumulación estadísticamente significativa en los órganos del ratón portador de tumor, es la siguiente:

Riñones	:	$t = 11,03$	$P < 0,001$
Testículos	:	$t = 7,82$	$P < 0,001$
Hígado	:	$t = 6,51$	$P < 0,001$
Bazo	:	$t = 5,72$	$P < 0,001$
Tiroides	:	$t = 5,47$	$P < 0,001$

5.1.5. Comparación de resultados entre ratones C<sub>3</sub>H/he/M control y ratones C<sub>3</sub>H/he/M portadores de un tumor Ca H.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tabla XXV).

Los órganos del ratón portador de tumor que presentan un depósito estadísticamente significativo, son:

Hueso	:	t = 6,09	P < 0,001
Bazo	:	t = 4,93	P < 0,001

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tabla XXVI).

Se evidencia un acúmulo estadísticamente significativo del citrato de <sup>67</sup>Ga en los siguientes órganos del ratón portador de tumor:

Hueso	:	t = 7,17	P < 0,001
Tiroides	:	t = 4,31	P < 0,001
Bazo	:	t = 3,34	P < 0,001

5.1.6. Comparación de resultados entre ratones C<sub>3</sub>H/he/M portadores de un tumor Ca M y ratones C<sub>3</sub>H/he/M portadores de un tumor Ca H.

- Porcentaje de la dosis administrada por órgano total (Tabla XXVII).

Se ha demostrado un mayor depósito del radiofármaco, estadísticamente significativo, en los siguientes órganos del ratón con tumor Ca M:

Bazo	:	t = 8,53	P < 0,001
Hígado	:	t = 8,51	P < 0,001
Riñones	:	t = 7,66	P < 0,001
Pulmones	:	t = 6,08	P < 0,001
Testículos	:	t = 5,25	P < 0,005
TUMOR	:	t = 4,57	P < 0,001

En el ratón con tumor Ca H existe un significativo acúmulo del <sup>67</sup>Ga en:

Hueso	:	t = 9,07	P < 0,001
-------	---	----------	-----------

- Porcentaje de la dosis administrada por gramo de órgano (Tabla XXVIII).

En el ratón Ca M:

Riñones	:	t = 9,06	P < 0,001
Testículos	:	t = 5,70	P < 0,001
Hígado	:	t = 4,50	P < 0,001
Tiroides	:	t = 2,97	P < 0,005
TUMOR	:	t = 1,80	P < 0,005

En el ratón Ca H:

Hueso :  $t = 6,99$   $P < 0,001$

De nuestro experimento se puede concluir que en los animales control existe un depósito fisiológico del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en determinados órganos corporales, que es más intenso en hígado, bazo, hueso, tiroides y riñones, fundamentalmente.

En cuanto a los hallazgos encontrados en los tumores trasplantados podemos hacer las siguientes consideraciones:

a. Línea Ca M.

El tumor acumula el material radiactivo en una cantidad considerable, aproximadamente el 8 % de la dosis administrada. No obstante, lo verdaderamente llamativo en comparación con el grupo testigo es el significativo aumento del depósito del citrato de galio en bazo, hígado, riñones, pulmones y testículos, que en algunos órganos es incluso superior al encontrado en el tumor primitivo.

b. Línea Ca H.

Este tumor capta el radiofármaco en menor cuantía, aproximadamente el 2 % de la dosis inyectada. Hemos encontrado además, un considerable aumento de la radiactividad en bazo y hueso.

Estos resultados, aparte de demostrar que los tumores trasplantados son capaces de acumular el citrato de galio, nos informan sobre las diferencias de captación y distribución de la actividad en cada línea tumoral.

## 5.2. Estudios clínicos.

### 5.2.1. Personas control.

Hemos estudiado 10 pacientes libres de enfermedad en los que se ha realizado: aclaramiento plasmático, medida de la concentración plasmática y eliminación urinaria del radiogalio, así como gammagrafía corporal total.

#### 5.2.1.1. Aclaramiento plasmático.

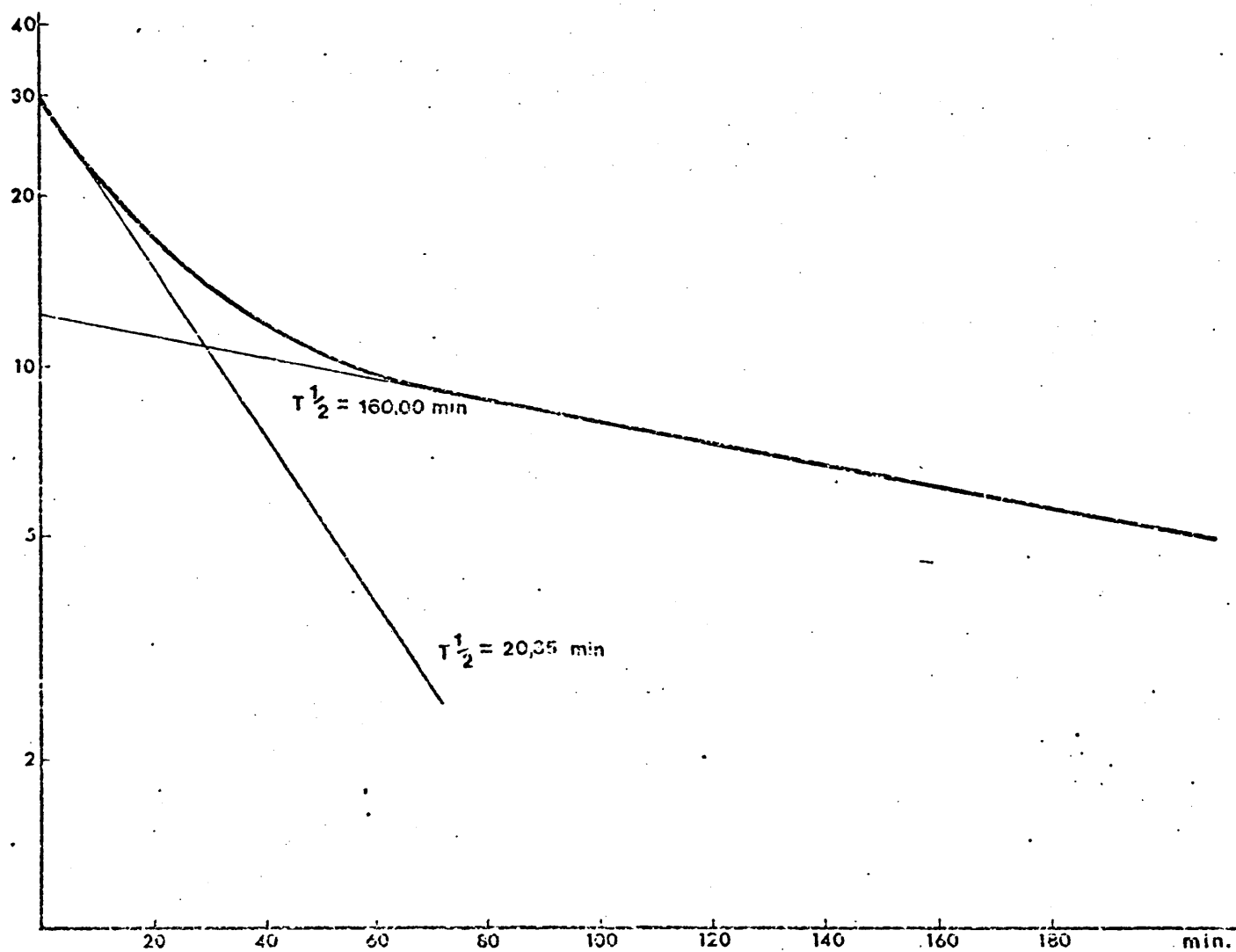
El citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es retirado de la sangre bastante lentamente. La curva de eliminación plasmática del  $^{67}\text{Ga}$  consecutiva a la inyección intravenosa es compleja, pero puede ser descompuesta sobre un papel semilogarítmico (Figuras 1 y 2) en tres líneas rectas con tiempos medios de  $20,350 \pm 3,400$  minutos,  $160,00 \pm 11,163$  minutos y  $70,840 \pm 5,914$  horas (Tablas XXIX y XXX).

#### 5.2.1.2. Concentración plasmática.

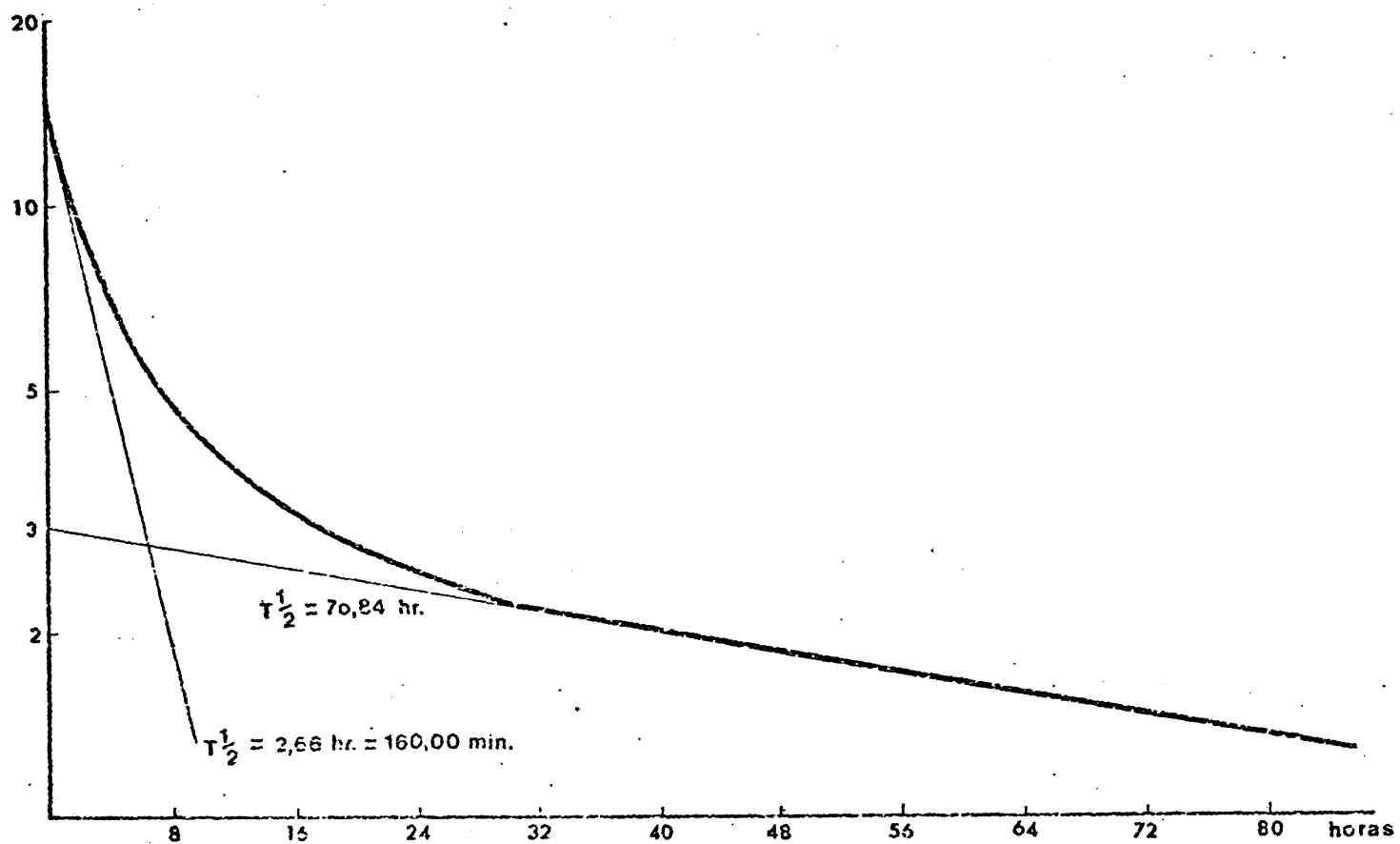
A las veinticuatro horas después de la inyección del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  permanece en plasma el  $3,200 \pm 0,397$  % de la dosis administrada, siendo el  $1,893 \pm 0,116$  % y el  $1,323 \pm 0,152$  % los valores encontrados a las cuarenta y ocho y setenta y dos horas respectivamente (Tablas XXXI y XXXII).

#### 5.2.1.3. Eliminación urinaria.

Durante los tres primeros días hemos encontrado una eliminación urinaria del radiofármaco del  $13,490 \pm 1,228$  % de la dosis administrada, distribuido de la forma siguiente: primer día  $8,637 \pm 0,810$  %, segundo día  $3,086 \pm 0,336$  % y tercer día  $1,767 \pm 0,170$  % (Tablas XXXIII y XXXIV).



ACLARAMIENTO PLASMATICO DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$   
1ª y 2ª EXPONENCIAL



ACLARAMIENTO PLASMATICO DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$   
2ª y 3ª EXPONENCIAL



#### 5.2.1.4. Hallazgos gammagráficos.

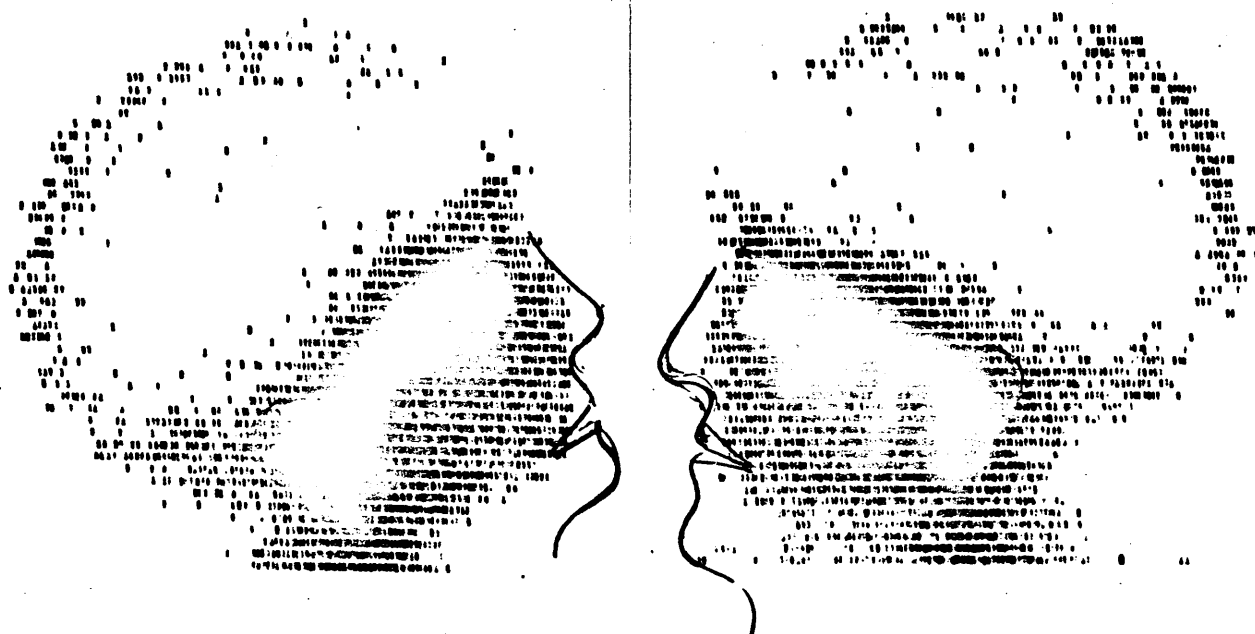
Las variaciones normales en el depósito del citrato de galio pueden remedar o enmascarar acumulaciones patológicas. Por tanto es necesario familiarizarse con estas eventualidades para poder interpretar adecuadamente los estudios gammagráficos.

##### a. Cabeza y cuello.

Este radionúclido se distribuye normalmente por los tejidos blandos del cuero cabelludo, estructuras óseas y cavidad medular de la calota craneal, así como en los tejidos blandos del cuello (Figura 3). Normalmente, en proyección anteroposterior la mayor concentración se visualiza en la región nasal y en proyección posteroanterior en la médula ósea de los huesos del occipucio. Las glándulas lagrimales pueden concentrar el  $^{67}\text{Ga}$  de una forma variable y ser intensamente aparentes en la proyección anteroposterior. Igualmente, las glándulas salivales pueden visualizarse también. En algunas ocasiones concentraciones patológicas a nivel de la región nasal o de la nasofaringe pueden quedar enmascaradas por la acumulación normal en esta zona. De todas maneras, la cantidad de radiactividad es baja y no interfiere en la interpretación.

##### b. Tórax.

En la región torácica el  $^{67}\text{Ga}$  se distribuye normalmente en las costillas, columna vertebral y omóplatos. En la proyección anterior el esternón puede enmascarar la captación tumoral, por lo que será necesario en muchas ocasiones para estudiar la región mediastínica realizar la exploración en proyección lateral. En los hombros, a



Acúmulo normal del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en un niño.

Figura 3

veces, suele haber un pequeño acúmulo del radiogallio que es simétrico y no interfiere en la interpretación de la gammagrafía. En la proyección posterior el vértice de la escápula puede presentar en algunas ocasiones un acúmulo normal cerca de la pared lateral del tórax; este depósito debe diferenciarse de lesiones costales, tumores en la región axilar o de ganglios linfáticos torácicos por la realización de proyecciones laterales.

Ocasionalmente puede haber captación en las mamas, que son particularmente evidentes cuando se encuentran bajo el estímulo fisiológico de la menarquia, ciclo estrogénico, agentes progestágenos y en el embarazo.

#### c. Abdomen.

El citrato de  $^{67}\text{Ga}$  se deposita normalmente en el hígado y en el bazo. En la proyección posteroanterior se hace aparente un depósito en columna vertebral y sacro; en la anteroposterior pueden visualizarse las espinas ilíacas anterosuperiores.

Los riñones tienen una alta concentración de radiogallio el primer día post-inyección, pero en el tiempo de realización de la gammagrafía la actividad ha descendido grandemente, lo que hace que no aparezca en ésta.

El problema más común en la interpretación de gammagrafías de la región abdominal es la presencia de  $^{67}\text{Ga}$  dentro del intestino, por lo que es aconsejable una adecuada limpieza del mismo o retardar la exploración a tiempos más tardíos.

d. Extremidades.

La concentración de  $^{67}\text{Ga}$  es normalmente más alta en las epífisis de los huesos largos, apareciendo fundamentalmente en codos y rodillas. Es mucho más intensa en los niños en período de crecimiento óseo. La razón de este mayor depósito parece corresponder a la actividad de la médula ósea.

### 5.2.2. Pacientes con enfermedad maligna.

Nuestra casuística (Tabla XXXV) aporta 456 personas portadoras de diferentes neoplasias, de las cuales tenemos comprobación anatomopatológica en 423 y argumentos suficientes para considerar a los restantes dentro del grupo de enfermedades malignas. El número global de positividadades ha sido de 330, lo que representa un porcentaje del 72,37 %.

Estos pacientes han sido subdivididos en dos grandes grupos:

- Enfermedades malignas con comprobación anatomopatológica.
- Enfermedades malignas sin comprobación anatomopatológica.

#### 5.2.2.1. Enfermedades malignas con comprobación anatomopatológica.

Han sido estudiados 423 pacientes, siendo 308 los que presentaban gammagrafías positivas, lo que indica un 72,81 % de positividadades. Estas enfermedades se han repartido de la siguiente forma:

##### 5.2.2.1.1. Primitivas.

A este grupo corresponden 368 enfermos, encontrando 265 con exploración positiva (72,01 %). Siguiendo la Clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (1969) se han clasificado en (Tabla XXXVI):

- a. Tumores de glándulas exo y endocrinas y de superficies epiteliales.

Comprenden 262 casos, de los que 178 tienen gammagrafía

positiva (67,94 %). Dentro de este grupo el cáncer de pulmón mostró el 88,24 % de positividades, sin que parezca existir diferencias significativas entre sus distintos tipos (epidermoide 89,58 %, adenocarcinoma 87,50 % e indiferenciado 83,33 %).

b. Tumores del tejido nervioso.

Se incluyen 12 enfermos, encontrándose positividad en 8 (66,67 %).

c. Tumores mesenquimales.

A este apartado pertenecen 38 pacientes, de los cuales 31 presentan exploración positiva (81,58 %). El porcentaje de positividades correspondiente a tumores del esqueleto ha sido del 88,00 %.

d. Tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides.

Abarcan 56 casos, con 48 positividades (85,71 %). El porcentaje de exploraciones positivas en la enfermedad de Hodgkin es el 84,62 %.

De lo anteriormente expuesto se evidencia un mayor porcentaje de positividades en los grupos correspondientes a los tumores mesenquimales (81,58 %) y a los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides (85,71 %). Dentro del apartado de los tumores de superficies epiteliales, el cáncer de pulmón presenta una alta incidencia de positividades (88,24 %).

5.2.2.1.2. Recidivas.

Se han estudiado 15 pacientes, de los cuales la gammagrafía fué positiva en 12 (80,00 %) (Tabla XXXVII).

#### 5.2.2.1.3. Secundarias (metástasis).

En este grupo se incluyen 40 enfermos, apareciendo 31 en que la exploración fué positiva (77,50 %) (Tabla XXXVIII).

#### 5.2.2.2. Enfermedades malignas sin comprobación anatomopatológica.

En total se han estudiado 33 personas, de las cuales 22 presentaban gammagrafía positiva (66,67 %) (Tabla XXXIX). De los 18 casos de cáncer de pulmón, 15 eran positivos (83,33 %).

#### 5.2.3. Pacientes con enfermedad benigna.

Nuestra experiencia en las enfermedades benignas aparece reflejada en la Tabla XL. De los 68 casos recogidos 30 pertenecen a tumores benignos y 38 a afecciones no tumorales.

##### 5.2.3.1. Tumores.

Se incluyen en este apartado 30 pacientes, encontrando solamente 2 (6,67 %) en los que la gammagrafía fué positiva (meningioma y osteoma de codo).

##### 5.2.3.2. Afecciones no tumorales.

De los 38 casos que consta esta serie, se han encontrado positivities en 8 (21,05 %), siendo fundamentalmente los procesos inflamatorios agudos los que presentaban gammagrafías patológicas.

El resumen de los resultados encontrado en los estudios clínicos queda reflejado en las Tablas XLI, XLII y XLIII.

## 6. DISCUSSION



## 6. DISCUSION

### 6.1. Aspectos generales.

- 6.1.1. Distribución celular, subcelular y mecanismo de depósito del citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .
- 6.1.2. Evaluación de la terapéutica de los tumores malignos por gammagrafía con citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .
- 6.1.3. Utilidad de la preparación intestinal en la gammagrafía de los órganos abdominales con citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .

### 6.2. Estudios experimentales.

- 6.2.1. Animales control.
- 6.2.2. Ratones  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  portadores de un tumor Ca M.
- 6.2.3. Ratones  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  portadores de un tumor Ca H.
- 6.2.4. Diferente comportamiento en el depósito del  $^{67}\text{Ga}$  en los tumores Ca M y Ca H del ratón  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$ .

### 6.3. Estudios clínicos.

#### 6.3.1. Personas control.

- 6.3.1.1. Aclaramiento plasmático.
- 6.3.1.2. Concentración plasmática.
- 6.3.1.3. Eliminación urinaria.
- 6.3.1.4. Hallazgos gammagráficos.

#### 6.3.2. Personas afectas de enfermedad.

- 6.3.2.1. Personas portadoras de enfermedad maligna.
- 6.3.2.2. Personas portadoras de enfermedad benigna.

## 6. DISCUSION

### 6.1. Aspectos generales.

#### 6.1.1. Distribución celular, subcelular y mecanismo de depósito del citrato de $^{67}\text{Ga}$ .

Uno de los aspectos más controvertidos en el empleo del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es el intentar aclarar cual es su distribución tisular y el mecanismo de depósito.

Los radionúclidos del galio ocupan un lugar poco común en el desarrollo de la Medicina Nuclear. El interés por ellos aparece al final de los años cuarenta, cuando DUDLEY y colaboradores (1950) sugirieron que por su unión al hueso (inicialmente  $^{72}\text{Ga}$ ) podrían utilizarse para el diagnóstico y posible tratamiento de las enfermedades óseas. Los ensayos diagnósticos realizados en esta época fueron prematuros, principalmente por carecer de una instrumentación adecuada, y no fué hasta el principio de los años setenta cuando se reconoció el potencial real de los isótopos del galio en el diagnóstico del cáncer y de los procesos inflamatorios (HAYES 1972). La razón por la cual un elemento estrechamente unido al aluminio puede mostrar una afinidad por las lesiones malignas e inflamatorias es verdaderamente intrigante.

Los factores que influyen en la distribución tisular grosera del  $^{67}\text{Ga}$  en los animales y en el hombre comprenden: presencia de tumor, inflamación, edad, estado de las hormonas sexuales, lactancia, embarazo, exposición a las radiaciones ionizantes y la cantidad de elemento presente en la dosis administrada (HAYES 1975 1976). Es bastante interesante que una sustancia simple esté involucrada en tantos procesos fisiológicos; realmente, uno debería suponer que los radionúclidos del galio pueden en última instancia encontrar su mayor utilidad como trazadores para procesos biológicos, en vez de como agentes para la detección del cáncer y de las lesiones inflamatorias.

Cuando el  $^{67}\text{Ga}$  se administra intravenosamente en forma de quelato simple, por ejemplo citrato, se une casi inmediatamente a las proteínas plasmáticas, probablemente y sobre todo a la transferrina. La entrada subsiguiente en el interior de las células y su unión a los componentes subcelulares está controlada de alguna forma por esta ligazón a las proteínas plasmáticas (HAYES 1975). A las veinticuatro horas se ha completado la distribución tisular.

La captación del  $^{67}\text{Ga}$  en los tumores animales transplantados depende fundamentalmente de la viabilidad del tejido (HAYES 1973). Actualmente no está aclarado como hace su entrada el  $^{67}\text{Ga}$  en el interior de los diversos tipos de células; la penetración podría ocurrir por endocitosis (del galio unido a las proteínas) (AULBERT 1976), difusión (hiperpermeabilidad de la membrana de las células tumorales) (ITO 1971, HAYES 1975) o por intercambio del  $^{67}\text{Ga}$  unido a la transferrina con la lactoferrina, como han sugerido HOFFER y colaboradores (1977).

SWARTZENDRUBER y colaboradores (1971) fueron los primeros en demostrar por autorradiografía con microscopio electrónico, que en los tejidos sanos y cancerosos de los roedores el

$^{67}\text{Ga}$  aparece unido a los lisosomas. BROWN y colaboradores (1973) y HAUBOLD y AULBERT (1973) confirman esta observación empleando técnicas de fraccionamiento subcelular de los tejidos. Otros autores (ITO 1971, ORII 1972) han encontrado grandes cantidades de  $^{67}\text{Ga}$  en la porción soluble de homogeneizados de tejidos, en vez de en los organoides celulares.

BROWN y colaboradores (1976) trabajando con varios tipos de tumores trasplantados en animales han demostrado que la técnica utilizada en la homogenización y la manipulación subsiguiente de tales preparaciones, puede ser de importancia. Los organoides de algunos tumores son bastante friables y la técnica de homogenización puede romperlos, apareciendo el  $^{67}\text{Ga}$  en la fracción sobrenadante. Este suceso ha sido confirmado por la presencia en la fracción soluble de gran cantidad de fosfatasa ácida, una enzima lisosomal, junto con un aumento del  $^{67}\text{Ga}$  bajo tales condiciones (HAYES 1975). La existencia de un material mucilaginoso en la mayoría de los tumores puede producir también dificultades en los fraccionamientos subcelulares. Este material se comporta como un agente de atrapamiento (a menos que sea separado) y cuando está presente se produce una pérdida del  $^{67}\text{Ga}$  unido a los organoides citoplasmáticos en la primera etapa del fraccionamiento, ya que se depositan en la fracción nuclear. Dicho fenómeno puede explicar el aumento del  $^{67}\text{Ga}$  encontrado por algunos autores en la fracción nuclear (ITO 1971).

BROWN y colaboradores (1976) también han identificado una fracción microsomal que tiene una alta afinidad para el  $^{67}\text{Ga}$ . Un suceso bastante interesante es que en los hepatomas estas pequeñas partículas tienen mucha mayor avidez por el  $^{67}\text{Ga}$  que en el tejido hepático normal (BROWN 1976).

Cuando los tumores de ratas y ratones que contienen  $^{67}\text{Ga}$  son homogenizados en agua destilada y la fracción soluble

se filtra con una resina G 200, aproximadamente el 50 % del galio presente en el extracto se encuentra unido a una fracción proteíca que tiene un peso molecular de  $4 - 5 \times 10^4$  daltons (HAYES 1973). Estudios similares de filtración con tejido hepático normal muestran niveles mucho más bajos de  $^{67}\text{Ga}$  unido al material macromolecular (HAYES 1973). Algunos otros tejidos normales, por ejemplo el timo, muestran por el contrario una alta fijación del  $^{67}\text{Ga}$  a esta fracción (TYNDALL 1976), pero cuando se comparan las concentraciones absolutas de galio presentes en el tejido normal y en el tumoral es evidente que este último contiene niveles mucho más altos de este material al que va unido el  $^{67}\text{Ga}$ .

La proteína a la que se liga el  $^{67}\text{Ga}$  es una glicoproteína con un peso molecular de  $4,5 \times 10^5$  daltons, que contiene aproximadamente un 50 % de fracción proteíca (determinada por análisis de aminoácidos); es sensible al calor y al pH, saturándose rápidamente "in vivo" por pequeñas cantidades de galio estable.

HOFFER y colaboradores (1977) sugieren que el  $^{67}\text{Ga}$  unido a la lactoferrina podría ser un agente primordial implicado en la localización intracelular del galio en algunos tejidos normales y en las lesiones inflamatorias, ya que es conocido que la lactoferrina está presente en una alta concentración en los granulocitos y en un número de tejidos normales que tienen una alta captación de galio (bazo, médula ósea, etc.). Ellos proponen un posible intercambio del  $^{67}\text{Ga}$  de la transferrina plasmática a la lactoferrina del tejido mamario durante el período de lactancia. Este hecho puede ocurrir, pero debe de puntualizarse que durante la gestación, lactancia y estados de involución de la mama en los animales, se producen intensos aumentos de las enzimas lisosomales en las glándulas mamarias, indicando que los lisosomas podrían estar implicados en la captación aumentada de  $^{67}\text{Ga}$  que se observa en el tejido mamario y en la leche (WOESSNER 1969).

Aunque HOFFER y colaboradores (1977) indican que existe poca información sobre el contenido de lactoferrina en los tumores, no debe de rechazarse la especulación de que al menos una porción del  $^{67}\text{Ga}$  captado por los mismos podría ocurrir como resultado de la inflamación. La lactoferrina, sin embargo, tiene establecido un peso molecular de 85.000 a 90.000 en contraste con el peso molecular de 45.000 que poseen las macromoléculas a las que se encuentra unida la mayor parte del  $^{67}\text{Ga}$  en el tejido tumoral.

Los estudios publicados sobre las interacciones del galio con los sistemas biológicos han presentado una exhaustiva información sobre la distribución del mismo en los tejidos y en los órganos, pero los conocimientos sobre la distribución subcelular y los posibles mecanismos implicados en la captación celular están todavía lejos de ser satisfactorios. Los resultados obtenidos por algunos autores son concordantes, mientras que los de otros son contradictorios. De esta forma, es lógico pensar que en la distribución subcelular del galio intervienen una serie de procesos de mayor importancia biológica. Esta opinión está apoyada por el hecho de que el  $^{111}\text{In}$ , los radionúclidos de las tierras raras y algunos actínidos muestran considerables similitudes en la distribución celular y subcelular con el  $^{67}\text{Ga}$ , lo que sugiere idéntica forma de penetración de estos materiales en el interior de las células.

#### 6.1.2. Evaluación de la terapéutica de los tumores malignos por gammagrafía con citrato de $^{67}\text{Ga}$ .

Un hecho generalmente observado por nosotros y por la mayor parte de los autores que se han ocupado de este tema, ha sido la disminución o anulación de la captación celular de  $^{67}\text{Ga}$  después de un tratamiento antitumoral adecuado.

Como ya hemos comentado repetidamente el mecanismo

exacto de la captación del  $^{67}\text{Ga}$  por las células malignas todavía no está aclarado. De cualquier forma el galio debe de ser transferido desde la sangre a través de la membrana celular tumoral. Por supuesto que este proceso también es aplicable a la acumulación dentro de las células tumorales de los agentes quimioterápicos. A continuación de una radio o quimioterapia efectiva la disminución en el depósito del  $^{67}\text{Ga}$  puede deberse a una reducción del número de células, alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular o a interrupción del aporte sanguíneo.

HAYES y colaboradores (1970) mostraron los resultados en experimentación animal, en los que demostraron que el  $^{67}\text{Ga}$  era incorporado en mucha mayor cantidad en las células tumorales viables, que en las degeneradas o necróticas. HIGASHI y colaboradores (1973) encontraron una marcada disminución de la captación del  $^{67}\text{Ga}$  "in vitro" en las células del tumor de Ehrlich, cuando fueron tratadas con mitomicina C antes de la incubación. BICHEL y HANSEN (1972) sugieren que la concentración de  $^{67}\text{Ga}$  en las células malignas y no malignas está emparentada, o depende de la proliferación celular en el tejido.

Recientemente, sin embargo, HAMMERSLEY y colaboradores (1975) demostraron que la captación del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en el hígado regenerado de la rata se relacionaba con la actividad enzimática lisosomal mejor que con las fases específicas del ciclo celular.

En nuestra casuística las lesiones que inicialmente presentaban una captación de galio fuertemente positiva, solían responder mejor al tratamiento que aquellas que mostraban un depósito débil. Sin embargo, la gammagrafía postratamiento fué de mayor importancia para determinar el pronóstico. En aquellos pacientes en que la gammagrafía era negativa después del tratamiento, las regiones afectadas aparecían libres de tumor durante el período de

seguimiento. Por otro lado, si una lesión permanecía positiva, aunque la gammagrafía postratamiento mostrara una mejoría significativa, la probabilidad de recidiva local fué alta.

NAKAMURA y colaboradores (1973) afirman que la observación cuidadosa de los patrones de acumulación del  $^{67}\text{Ga}$  en los tumores de pulmón durante la radioterapia, proporciona una información adecuada acerca del pronóstico y una guía para el tratamiento ulterior.

En resumen, podemos concluir que la gammagrafía con citrato de  $^{67}\text{Ga}$  realizada antes del tratamiento puede tener valor en la predicción de la radiosensibilidad y acción terapéutica de la quimioterapia en los tumores malignos. Igualmente, la gammagrafía efectuada después del tratamiento es una ayuda para predecir el pronóstico posterior.

#### 6.1.3. Utilidad de la preparación intestinal en la gammagrafía de los órganos abdominales con citrato de $^{67}\text{Ga}$ .

La actividad intestinal del galio es un obstáculo para la interpretación de las gammagrafías de las regiones abdominal y pélvica. Diversos estudios han demostrado una excrección de galio por las heces que oscila entre el 9 - 15 % (EDWARDS 1970, NELSON 1972). Asimismo, se ha comprobado que la actividad del galio en el intestino no está influenciada por la edad, sexo, estado nutricional ni por la presencia de enfermedad neoplásica o inflamatoria (NELSON 1972). Tampoco es modificada por la diferente localización topográfica.

La presencia de radiactividad intestinal ha incitado al uso de varias combinaciones de catárticos para tratar de eliminarla. No obstante, la limpieza vigorosa del intestino puede ser extremadamente inconveniente y algunas veces traumática para el



paciente, e incluso estar contraindicada en ciertas condiciones. Además, la acción de los catárticos sobre la pared intestinal ha sido discutida ampliamente en la literatura gastroenterológica. En estudios experimentales exponiendo el íleon de ratas a la acción del aceite de castor (ácido ricinoléico) se han demostrado cambios inflamatorios, enteritis químicas y desflecamientos de las vellosidades (REYNELL 1958). Un estudio del conejo con microscopía electrónica ha puesto en evidencia agrietamientos de la porción distal de los villis después de la exposición al aceite de castor (GAGINELLA 1976). Por tanto, se puede especular sobre el efecto que estos cambios en la pared intestinal podrían tener sobre la actividad intestinal del galio en el hombre, ya que se han publicado casos aislados en que aparecía un depósito intestinal anormal en la enterocolitis pseudomembranosa (TEDESCO 1976).

En un reciente estudio (ZEMAN 1977) se ha demostrado que no existen diferencias significativas entre un grupo de pacientes en los que se realizó una preparación intestinal a base de administración oral de 15 mg de bisacodil (Dulco-Laxo) durante las tres noches comprendidas entre la inyección del galio y la realización de la gammagrafía y de 360 ml de citrato magnésico la noche anterior a la exploración y otro grupo en el que no se hizo preparación alguna.

En nuestra metodología de exploración de la región abdominal preferimos retardar el estudio a 96 o más horas y en los casos dudosos utilizar laxantes y enemas no irritantes para la mucosa intestinal.

## 6.2. Estudios experimentales.

### 6.2.1. Animales control.

En los dos grupos de animales testigos en los que hemos estudiado la distribución del citrato de galio hemos podido

evidenciar un depósito fisiológico del mismo en determinados órganos corporales, que es más intenso en hígado, bazo, hueso, tiroides y riñones (Tablas VII - XIV). Estos resultados son concordes con los obtenidos por otros autores (BICHEL 1972, GLAUBITT 1972, MANFREDI 1973).

Una observación a destacar es el alto porcentaje de la dosis administrada presente en el tracto intestinal y que disminuye progresivamente en función del tiempo. Este hecho puede tener gran interés en su aplicación a la práctica clínica, en la que para el estudio de la región abdominal será necesario retardar el comienzo de la exploración e incluso utilizar técnicas no agresivas de limpieza intestinal.

#### 6.2.2. Ratones $C_3H/he/M$ portadores de un tumor Ca M.

Este tumor acumula el radiogalio en una cantidad considerable, el 7,66 % de la dosis administrada; si expresamos los resultados como porcentaje de la dosis por gramo de tumor encontramos la cifra de 3,87 (Tablas XV - XVIII).

Comparando estos resultados con el grupo control observamos un aumento significativo del depósito del  $^{67}Ga$  en bazo, hígado, riñones, pulmones, testículos y tiroides, presentando unos límites de significancia de la distribución de Student  $P < 0,001$  (Tablas XXIII y XXIV).

#### 6.2.3. Ratones $C_3H/he/M$ portadores de un tumor Ca H.

En este tipo de tumor el radiofármaco se deposita en menor cuantía que en la línea Ca M, siendo el 1,92 % de la cantidad inyectada; expresando los resultados como porcentaje de la dosis por gramo de tumor, encontramos unos valores de 2,19 (Tablas XIX - XXII).

Con respecto al grupo testigo se evidencia un depósito del  $^{67}\text{Ga}$  estadísticamente significativo ( $P < 0,001$ ) en bazo, hueso y tiroides (Tablas XXV y XXVI).

#### 6.2.4. Diferente comportamiento en el depósito del $^{67}\text{Ga}$ en los tumores Ca M y Ca H del ratón C<sub>3</sub>H/he/M.

Realizando un estudio comparativo entre las dos líneas tumorales comprobamos que en los ratones con tumor Ca M existe un mayor depósito del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en bazo, hígado, riñones, pulmones y en el propio tumor, con unos límites de significancia de  $P < 0,001$ . En los animales portadores de tumor Ca H se evidencia una intensa acumulación del  $^{67}\text{Ga}$  a nivel del hueso ( $P < 0,001$ ) (Tablas XXVII y XXVIII).

De la observación de los resultados obtenidos en los animales de experimentación se puede concluir que en el grupo control existe un depósito fisiológico del citrato de galio en determinados órganos corporales. En cuanto a los ratones portadores de tumores Ca M y Ca H, podemos afirmar que aunque ambas neoplasias son capaces de acumular el radiogalio, existe un comportamiento diferente en la distribución tisular del mismo en cada una de las líneas.

### 6.3. Estudios clínicos.

#### 6.3.1. Personas control.

##### 6.3.1.1. Aclaramiento plasmático.

El estudio de la curva de desaparición plasmática del  $^{67}\text{Ga}$  consecutivo a la inyección intravenosa es complejo, pero ésta puede descomponerse sobre un papel semilogarítmico en tres

líneas rectas con tiempos medios de 20,35 minutos, 160,00 minutos y 70,84 horas respectivamente. Estos hallazgos son bastante concordantes con los encontrados por FOGH y colaboradores (1972), aunque los valores son discretamente superiores; sin embargo difieren de los comunicados por otros autores (ITO 1971, NELSON 1972, MARTINEZ MORILLO 1972), quizá porque se hayan utilizado procedimientos de cálculo diferentes.

#### 6.3.1.2. Concentración plasmática.

Nuestros resultados a las veinticuatro, cuarenta y ocho y setenta y dos horas postinyección son respectivamente del 3,20, 1,89 y 1,32 % de la dosis administrada, que se encuentran prácticamente dentro del mismo rango de los obtenidos por MARTINEZ MORILLO y colaboradores (1972). No obstante, son considerablemente inferiores a los encontrados por FOGH (1972) y EDWARDS (1970). En cualquier caso, las cantidades de radiactividad plasmática a los dos y tres días son lo suficientemente bajas para no interferir en la realización de la gammagrafía.

#### 6.3.1.3. Eliminación urinaria.

Durante los tres primeros días hemos cuantificado una eliminación urinaria del radiofármaco del 13,49 % de la cantidad administrada, valor que es concordante con las cifras encontradas en la literatura.

#### 6.3.1.4. Hallazgos gammagráficos.

Han sido descritos anteriormente en el capítulo de resultados y son similares a los descritos por los autores que se han ocupado del tema (SMALL 1971, EDWARDS 1972, LARSON 1973).

### 6.3.2. Personas afectas de enfermedad.

Hemos estudiado un total de 524 casos, distribuidos de la forma siguiente: 456 pacientes portadores de enfermedad maligna y 68 con enfermedad benigna. El porcentaje global de positividades gammagráficas ha sido de 72,37 para las enfermedades malignas y 14,71 para las benignas; el de negatividades 27,63 y 85,29 respectivamente (Tablas XLI y XLII). La comparación estadística de ambas series demostró una gran diferencia significativa,  $P < 0,005$  (Tabla XLVI).

El número global de aciertos gammagráficos (verdaderos positivos + verdaderos negativos) fué de 388, lo que representa un porcentaje de 74,05. El número de errores (falsos positivos + falsos negativos) era de 136, representando un 25,95 % del total de los casos (Tabla XLIII).

Para poder correlacionar de un modo general los resultados obtenidos entre el porcentaje de positividades y el de negatividades, teníamos que demostrar que entre las poblaciones de pacientes con enfermedad maligna y con enfermedad benigna no existía diferencia estadísticamente significativa en función del número de casos (que era distinto en cada serie). Para ello tomamos 50, 40 y 30 muestras al azar de pacientes con enfermedad benigna y las comparamos con las 68 totales, realizando un estudio estadístico chi-cuadrado; el resultado no mostró diferencia significativa (Tabla LIV).

De esta manera, podemos concluir que ante una gammagrafía positiva realizada con citrato de galio la probabilidad de que corresponda a una enfermedad maligna es del 83,12 % y de que sea una enfermedad benigna el 16,88 %. Igualmente, en una gammagrafía negativa existe una probabilidad de que sea una enfermedad maligna del 24,47 % y de que corresponda a una enfermedad benigna del 75,53 %.

#### 6.3.2.1. Pacientes portadores de enfermedad maligna.

Los 456 pacientes de nuestra serie estaban distribuidos de la siguiente forma: en 423 casos poseíamos comprobación anatomopatológica y en 33 carecíamos de ella.

De los 423 con diagnóstico histológico, 368 correspondían a enfermedades primitivas, 15 a recidivas y 40 a metástasis, encontrando unas positividads gammagráficas de 265 (72,01 %), 12 (80,00 %) y 31 (77,50 %) respectivamente. Realizando un análisis estadístico entre estos grupos observamos que no existía diferencia estadísticamente significativa,  $P < 0,750$  (Tabla XLIV). Considerando en conjunto el número de enfermedades malignas con comprobación anatomopatológica hallamos 308 positividads (72,81 %).

El número de gammagrafías patológicas en los 33 pacientes sin comprobación anatomopatológica fué de 22 (66,67 %). Al efectuar el análisis estadístico entre ellos y los 423 que la poseían vimos que no existía diferencia significativa,  $P < 0,500$  (Tabla XLV). Así pues, el número global de gammagrafías positivas en las 456 enfermedades malignas ha sido de 330 (72,37 %).

Para poder estudiar si existen diferencias en la incorporación del citrato de galio en los diferentes tipos anatomopatológicos, hemos subdividido las 368 enfermedades malignas primitivas en cuatro grandes grupos: epidermoides (120 casos, 75,83 % de positividads), adenocarcinomas (109 casos, 56,88 % de positividads), sarcomas (78 casos, 84,62 % de positividads) y otros tumores (61 casos, 75,41 % de positividads). Efectuando un estudio estadístico entre los mismos se evidenció que existía una diferencia significativa,  $P < 0,005$  (Tabla XLVII). Por tanto hemos comparado los grupos aisladamente (Tablas XLVIII - LIII), encontrando los siguientes resultados:

Epidermoides - Adenocarcinomas. Existe diferencia.  $P < 0,005$ .  
Epidermoides - Sarcomas. No existe diferencia.  $P < 0,250$ .  
Epidermoides - Otros tumores. No existe diferencia.  $P < 0,900$ .  
Adenocarcinomas - Sarcomas. Existe diferencia.  $P < 0,005$ .  
Adenocarcinomas - Otros tumores. Existe diferencia.  $P < 0,025$ .  
Sarcomas - Otros tumores. No existe diferencia.  $P < 0,250$ .

Como conclusión podemos afirmar que el depósito del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es menor en el grupo de los adenocarcinomas, existiendo una diferencia estadísticamente significativa respecto al resto de los distintos tipos anatomopatológicos.

#### 6.3.2.2. Pacientes portadores de enfermedad benigna.

Nuestra casuística comprende 68 pacientes, de los cuales 30 eran portadores de un tumor y 38 de otro tipo de afecciones.

El número de positividads gammagráficas para los tumores fué de 2 (6,67 %) y de 8 para el grupo restante (21,05 %). Consideradas globalmente aparece un 14,71 % de falsos positivos.

Realizando un estudio comparativo con las enfermedades malignas se ha demostrado que existe una diferencia altamente significativa,  $P < 0,005$  (Tabla XLVI).

El mayor número de errores gammagráficos se presenta en las enfermedades inflamatorias agudas, lo que podría explicarse por el aumento de macrófagos que poseen un elevado contenido de lisosomas.

Un resumen general de los hallazgos encontrados en las personas portadoras de diversas afecciones y los estudios de correlación entre ellas, queda reflejado en los Cuadros I, II y III.

## CASUISTICA Y PORCENTAJE DE POSITIVIDADES

			$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL	% +	
PRIMITIVOS	CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA	MALIGNOS	Epidermoides	91	29	120	75,83
			Adenocarcinomas	62	47	109	56,88
			Sarcomas	66	12	78	84,62
			Otros malignos	46	15	61	75,41
			Recidivas	12	3	15	80,00
			Metástasis	31	9	40	77,50
			Sin A.P.	22	11	33	66,67
	BENIGNOS	Tumores	2	28	30	6,67	
		Otras afecciones	8	30	38	21,05	
	TOTAL			340	184	524	

CUADRO I



## SIGNIFICACION ESTADISTICA

	Malignos con A.P.	Malignos sin A.P.
Malignos con A.P.		$P < 0,500$
Malignos sin A.P.	$P < 0,500$	

	Malignos	Benignos
Malignos		$P < 0,005$
Benignos	$P < 0,005$	

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA CON VALORES DE  $P < 0,050$

CUADRO II

## SIGNIFICACION ESTADISTICA

	Epidermoides	Adenocarcinomas	Sarcomas	Otros malignos
Epidermoides		$P < 0,005$	$P < 0,250$	$P < 0,900$
Adenocarcinomas	$P < 0,005$		$P < 0,005$	$P < 0,025$
Sarcomas	$P < 0,250$	$P < 0,005$		$P < 0,250$
Otros malignos	$P < 0,900$	$P < 0,025$	$P < 0,250$	

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA CON VALORES DE  $P < 0,050$

CUADRO III

## **7. CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas después de la realización del presente trabajo son de tres tipos: bibliográficas (7.1 - 7.4), experimentales (7.5 - 7.6) y clínicas (7.7 - 7.14).

- 7.1. En el momento actual el citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es el radiofármaco más idóneo para el diagnóstico positivo de tumores, así como para demostrar la extensión de las lesiones y la existencia de metástasis.
- 7.2. Debe de utilizarse con una alta actividad específica, practicamente libre de portador. La cantidad de citrato no afecta su distribución tisular.
- 7.3. El mecanismo de depósito en el interior de los tumores es desconocido en el momento presente, existiendo diversas teorías que intentan dar una explicación. Sin embargo parece tener relación con el contenido de lisosomas en las células.
- 7.4. La dosis corporal total recibida después de la inyección intravenosa de citrato de  $^{67}\text{Ga}$  es alrededor de 0,067 mGy/MBq (0,25 rad/mCi).

- 7.5. En los animales de experimentación control y en las personas libres de enfermedad existe un depósito fisiológico del  $^{67}\text{Ga}$  en diversos órganos corporales, que es más intenso en hígado y bazo fundamentalmente. Una observación a destacar es el alto porcentaje de la dosis administrada presente en el tracto intestinal, que disminuye progresivamente en función del tiempo.
- 7.6. En los diversos tipos de neoplasias experimentales estudiadas se ha encontrado un depósito significativo del  $^{67}\text{Ga}$  en el interior del tumor. En nuestro estudio la captación tumoral en la línea Ca M era del  $7,66 \pm 3,88 \%$  y en la línea Ca H  $1,92 \pm 0,81 \%$  de la dosis inyectada. Asimismo, existe un comportamiento diferente en la distribución tisular del radiofármaco en cada una de las líneas.
- 7.7. La curva de aclaramiento plasmático del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  puede descomponerse en tres exponenciales, con tiempos medios de  $20,35 \pm 3,40$  minutos,  $160,00 \pm 11,16$  minutos y  $70,84 \pm 5,91$  horas.
- 7.8. La concentración plasmática del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  expresada en porcentaje de la dosis administrada por litro es  $3,20 \pm 0,39$  a las veinticuatro horas,  $1,89 \pm 0,11$  a las cuarenta y ocho horas y  $1,32 \pm 0,15$  a las setenta y dos horas.
- 7.9. La eliminación urinaria del citrato de galio expresada como porcentaje de la dosis administrada es  $8,63 \pm 0,81$  a las veinticuatro horas,  $3,08 \pm 0,33$  a las cuarenta y ocho horas y  $1,76 \pm 0,17$  a las setenta y dos horas. La eliminación total en los tres días siguientes a la administración del radiofármaco es  $13,49 \%$  de la dosis inyectada.
- 7.10. El depósito del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  no es selectivo y tanto el tumor primitivo como las metástasis y recidivas pueden

presentar captación positiva, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hemos encontrado diferencias entre la acumulación del  $^{67}\text{Ga}$  en las enfermedades malignas con comprobación anatomopatológica y aquellas que no la poseían.

- 7.11. El porcentaje global de positividades ha sido de 72,37 para las enfermedades malignas y 14,71 para las benignas. De esta forma ante una gammagrafía positiva realizada con citrato de  $^{67}\text{Ga}$ , la probabilidad de que corresponda a una enfermedad maligna es del 83,12 % y de que sea una enfermedad benigna el 16,88 %. Igualmente en una gammagrafía negativa existe una probabilidad de que sea una enfermedad maligna del 24,47 % y de que corresponda a una enfermedad benigna del 75,53 %.
- 7.12. El número más alto de verdaderos positivos lo hemos encontrado en el cáncer de pulmón (75/86), tumores óseos (22/25) y tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides (48/56).
- 7.13. Respecto al tipo histológico podemos afirmar que el depósito de  $^{67}\text{Ga}$  es menor en el grupo de los adenocarcinomas, existiendo una diferencia estadísticamente significativa respecto a los tumores epidermoides y a los sarcomas.
- 7.14. En las enfermedades benignas el mayor porcentaje de falsos positivos corresponde a los procesos inflamatorios agudos, lo que podría explicarse por el aumento de macrófagos que poseen un elevado contenido de lisosomas.

## 8. BIBLIOGRAFIA



1. ADLER S, PARTHASARATHY KL, BAKSHI SP, et al: Gallium-67 citrate scanning for the localization and staging of lymphomas. J Nucl Med 16: 255-260, 1975
2. ALAZRAKI NP, FRIEDMAN PJ, TAYLOR A, et al: Comparison of gallium scan and chest X-ray evaluation for mediastinal spread of carcinoma of the lung. J Nucl Med 18: 616-617, 1977
3. ALDERSON PO: Scanning of nonlymphomatous soft tissue tumors. En "Diagnostic Nuclear Medicine", Gottschalk A y Potchen EJ, eds., Golden's Diagnostic Radiology, L.L. Robbins, 1976, pp 537-538
4. ANDO A, HISADA K: Affinity of gallium-67 for malignant tumor. Radioisotopes 19: 239-246, 1970
5. ANDO A, HISADA K: Studies on affinity of the element in group III in the periodic table for malignant tumor. Radioisotopes 20: 172-179, 1971
6. ANDREWS GA, ROOT SW, KERMAN HD: Clinical studies with gallium-72. Radiology 61: 570-588, 1953
7. ANDREWS GA, EDWARDS CL: Tumor scanning with gallium-67. J Am Med Assoc 233: 1100-1103, 1975
8. ANGHILERI LJ: Studies on the accumulation mechanisms of radioisotopes used in tumor diagnosis. Strahlentherapie 142: 456-462, 1971
9. ANGHILERI LJ: The mechanisms of accumulation of radiogallium and radiolanthanides in tumors. J Nucl Biol Med 17: 177-186, 1973
10. ANGHILERI LJ: Studies on relationship between  $^{67}\text{Ga}$ -citrate accumulation and calcium metabolism in tumor cells. Nucl Med (Stuttg) 12: 257-265, 1973
11. ANGHILERI LJ:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate accumulation by tumors: Importance of magnesium and calcium metabolism. Strahlentherapie 146: 359-366, 1973
12. ANGHILERI LJ: Mineral metabolism in tumors and  $^{67}\text{Ga}$  accumulation. Nucl Med (Stuttg) 13: 272-276, 1974
13. ANTONIADES J, HONDA T, CROLL MN, et al: Gallium-67 scanning in patients with renal cell carcinoma. J Urol 109: 564-566, 1973



14. ARNAIZ BUENO F, GOMEZ EMBUENA A, CHAMORRO ROMERO JL, et al: El citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en el estudio de las enfermedades malignas. Estudio clínico y experimental. Radiología 14: 295-302, 1972
15. ARNAIZ BUENO F, GOMEZ EMBUENA A, CHAMORRO ROMERO JL, et al: El citrato de  $^{67}\text{Ga}$  en el estudio de las enfermedades malignas. Estudio clínico y experimental. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 595-605
16. ARNAIZ BUENO F: Actualización del problema del diagnóstico positivo de tumores. Rev Esp Oncología 22: 143-180, 1975
17. ARSENAU JC, AAMODT R, JOHNSTON GS, et al: Evidence for granulocytic incorporation of  $^{67}\text{Ga}$  in chronic granulocytic leukemia. J Lab Clin Med 83: 496-503, 1974
18. ARTAGAVEYTIA D, DEGROSSI OJ, PECORINI V: Thyroid tumour scanning with  $^{197}\text{HgCl}_2$ . Nucl Med (Stuttg) 9: 350, 1970
19. ASHBURN WL, Mc DONALD DG: Malignant lymphoma demonstrated with  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine and selective intra-arterial injection of  $^{131}\text{I}$ -macroaggregated human serum albumin. J Nucl Med 11: 92, 1970
20. ASHKAR FS, NAYA JL, SMITH EM: Parathyroid scanning with  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine and glucagon stimulation. J Nucl Med 12: 751, 1971
21. AULBERT E, GEBHARDT A, SCHULZ E, et al: Mechanism of  $^{67}\text{Ga}$  accumulation in normal rat liver lysosomes. Nucl Med (Stuttg) 15: 185-194, 1976
22. BAILEY TB, PLINSKY SM, MITTEMEYER BT, et al: A new adjuvant in testis tumor staging: Gallium-67 citrate. J Urol 111: 307-310, 1973
23. BAKSHI SP, PARTHASARATHY KL: Combination of laxatives for cleansing of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate activity in the bowel. J Nucl Med 15: 470, 1974.
24. BARAN RJ, FRATKIN MJ: Gallium-67 scanning of tuberculosis peritonitis. J Nucl Med 17: 1020-1021, 1976
25. BARUMANN W, FLEISCHAUER K, KNOPP S: Über die morphologie der milksekretion. Zeits Zellfro Mik Ant 53: 545, 1960
26. BEIERWALTES WH, LIEBERMAN LM, VARMA VM, et al: Visualizing human malignant melanoma and metastases. Use of chloroquine analogue tagged with iodine-125. JAMA 206: 97-102, 1968
27. BEIERWALTES WH: Scintillation scanning of malignant melanomas with radio iodinated quinoline derivatives. J Lab Clin Med 72: 485-490, 1968
28. BEIERWALTES WH, LIEBERMAN LM, ANSARI AN, et al: Visualization of human adrenal glands in vivo by scintillation scanning. JAMA 216: 275-277, 1971

29. BEIERWALTES WH, SHERMAN MF, RYO V, et al: Imaging functional nodules of the adrenal glands with  $^{131}\text{I}$ -19-iodocholesterol. J Nucl Med 15: 246-251, 1974
30. BEIHN RM, DAMROM JR, HAFNER T: Substraction technique for the detection of subphrenic abscesses using  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . J Nucl Med 15: 371-373, 1974
31. BEKERMANN C, HOFFER PB: Salivary gland uptake of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate following radiation therapy. J Nucl Med 17: 685-687, 1976
32. BEKERMANN C, MAHENDRA IV: Renal localization of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in renal amyloidosis: Case report. J Nucl Med 17: 899-901, 1976
33. BEKERMANN C, SCHULAK JA, KAPLAN EL, et al: Parathyroid adenoma imaged by  $^{67}\text{Ga}$  citrate scintigraphy. J Nucl Med 18: 1096-1098, 1977
34. BELANGER MA, BEAUCHAMP JM, NEITZSCHMAN HR: Gallium uptake in benign tumor of liver: Case report. J Nucl Med 16: 470-471, 1975
35. BELL EG, O'MARA RE, HENRY CA, et al: Non-neoplastic localization of  $^{67}\text{Ga}$  citrate. J Nucl Med 12: 338-339, 1971
36. BERELOWITZ M, BLAKE KCH: Gallium in the detection and localization of tumours. S Afr Med J 45: 1351-1359, 1971
37. BICHEL P, HANSEN HH: The incorporation of  $^{67}\text{Ga}$  in normal and malignant cells and its dependence on growth rate. Br J Radiol 45: 182-184, 1972
38. BITTNER JJ: Some effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. Science 84: 162, 1936
39. BITTNER JJ: Cancer Res 4: 159, 1944
40. BLAIR RJ, BEIERWALTES WH, LIEBERMAN IM, et al: Radiolabeled cholesterol as an adrenal scanning agent. J Nucl Med 12: 176-182, 1971
41. BLAIR DC, CARROL M, CARR EA, et al:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate for scanning experimental staphylococcal abscesses. J Nucl Med 14: 99-102, 1973
42. BLAIR DC, CARROL M, SILVA J, et al: Localization of infectious processes with gallium citrate  $^{67}\text{Ga}$ . JAMA 230: 82-85, 1974
43. BLANK RJ, TYSON IB: Intra-arterial  $^{131}\text{I}$ -macroaggregated albumin to define intrahepatic tumors: A possible method of quantitating tumor response to therapy. J Nucl Med 10: 514, 1969
- 44.- BLEI CL, BORN ML, ROLLO FD: Gallium bone scan in myelofibrosis: Case report. J Nucl Med 18: 445-447, 1977
45. BLOIS MS: Melanoma detection with radioiodoquine. J Nucl Med 9: 492, 1968
46. BONTE FJ, HOWETT M, CARTER GB, et al: Experimental tumor scanning with intra-arterial hydrogen peroxide and  $^{131}\text{I}$ -albumin. J Nucl Med 6: 711, 1965

47. BONTE FJ, CURRY TS, OEIJE TE: Tumor scanning with intravenous  $^{131}\text{I}$ -H.S.A. Radiology 86: 742-750, 1966
48. BONTE FJ, CURRY TS, OEIJE TE, et al : Radioisotope scanning of tumors. Am J Roentgenol 100: 801-812, 1967
49. BOYD CM:  $^{125}\text{I}$ -labeled chloroquine analog in the diagnosis of ocular melanomas. J Nucl Med 12: 601-605, 1971
50. BRADLEY WP, ALDERSON PO, ECKELMAN C, et al: Ga-67 tumor uptake in animals after whole body irradiation. J Nucl Med 18: 602, 1977
51. BROWN DE, HAYES RL, SWARTZENDRUBER DC, et al: Zonal ultracentrifugal studies of the subcellular distribution of  $^{67}\text{Ga}$ . En "Research Reports ORAU", Oak Ridge, Tenn, Medical Division. Oak Ridge Assoc Univ, 1970, p 90
52. BROWN DH: Mechanism of gallium-binding in tumors: Isolation and characterization of gallium binding-granules (GBG) in soft tissue tumors. Proc Am Assoc Cancer Res 13: 37, 1972
53. BROWN DH, SWARTZENDRUBER DC, CARLTON JE, et al: The isolation and characterization of gallium-binding granules from soft tissue tumors. Cancer Res 33: 2063-2067, 1973
54. BROWN DE, BYRD BL, CARLTON JE, et al: A quantitative study of the subcellular localization of  $^{67}\text{Ga}$ . Cancer Res 36: 956-963, 1976
55. BRUCER M, ANDREWS GA, BRUNER MD: A study of gallium 72. Radiology 61: 534-543, 1953
56. BRUCER M: "Trilinear Chart of the Nuclides", Mallinckrodt Chemical Works, ed., St Louis, 1968
57. BRUNER HD, HAYES RL, PERKINSON JD Jr: A study of gallium 72. X. Preliminary data on gallium 67. Radiology 61: 602-612, 1953
58. BUPAGGI GI, LAURINI R, RODARI A, et al: Double-tracer scintigraphy with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid in the diagnosis of hepatic tumors. J Nucl Med 17: 369-373, 1976
59. BURLESON RL, JOHNSON MC, HEAD H: Scintigraphic demonstration of experimental abscesses with intravenous Ga-67 citrate and Ga-67 labeled blood leukocytes. Ann Surg 178: 446-452, 1973
60. BURLESON RL, JOHNSON MC, HEAD H: In vitro and in vivo labeling of rabbit blood leukocytes with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 15: 98-101, 1974
61. BUSCH H, GREENE HSN: Studies on the metabolism of plasma proteins in tumor-bearing rats. Yale J Biol Med 27: 339, 1955
62. CALDAROLA L, DE FILIPPI PG, PCELLONI R, et al:  $^{67}\text{Ga}$  citrate in cancer diagnosis. J Nucl Med 15: 480-481, 1974

63. CALUSEN J, EDLING CJ, FOGH J:  $^{67}\text{Ga}$  binding to human serum proteins and tumor components. *Cancer Res* 34: 1931-1937, 1974
64. CARDA APAPICI P, GARCIA PARTIDA P, GONZALEZ GONZALEZ S: Biopatología del ratón C3H/he/M portador de adenocarcinoma mamario espontáneo. *Rev Esp Oncología* 14 (2): 125-144, 1967
65. CARLMARK B, REIZENSTEIN P: Medicinsk användning av kortlivade isotoper. *Läkartidningen* 69: 3417-3422, 1972
66. CARLTON JE, HAYES RL: Rapid separation of generator produced gallium-68 from EDTA eluate. *Int J Appl Radiat* 22: 44-45, 1971
67. CAVALIERI RR, SCOTT KG, SAIRENJI E: Selenite ( $^{75}\text{Se}$ ) as a tumor-localizing agent in man. *J Nucl Med* 7: 197-201, 1966
68. CAVALIERI RR, SCOTT KG: Sodium selenite  $\text{Se}^{75}$ : A more specific agent for scanning tumors. *JAMA* 206: 591-595, 1968
69. CELLERINO A, FILIPPI PG, CHIANTARETTO A, et al: Operative and pathologic survey of 50 cases of peripheral lung tumors scanned with gallium-67. *Chest* 64: 700-705, 1973
70. CLAUSEN J, EDELING C, FOGH J:  $^{67}\text{Ga}$  binding to human serum proteins and tumor components. *Cancer Res* 34: 1931-1937, 1974
71. CLOUTIER RJ, WATSON EE, HAYES RL, et al: Radiation doses from isotopes of gallium. *J Nucl Med* 12: 348, 1971
72. CLOUTIER RJ: Calculating the radiation dose to an organ. *J Nucl Med* 14: 35, 1973
73. COLOMPETTI IG, TOGAMI E, RAVASINI P: A study of  $^{68}\text{Ga}$  EDTA complex possible applications in nuclear medicine. *Acta Isotop (Padua)* 11: 17-25, 1972
74. CONN JW, BEIERWALTES WH, LIEBERMAN LM, et al: Primary aldosteronism: Preoperative tumor visualization by scintillation scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 713-716, 1971
75. CONN JW, MORITA R, COHEN EL, et al: Primary aldosteronism: Photoscanning of tumors after administration of  $^{131}\text{I}$ -19-iodocholesterol. *Arch Intern Med* 129: 417-425, 1972
76. COUNSELL RE: Tumor localizing agents III. Radioiodinated quinoline derivatives. *J Pharm Sci* 56: 1042, 1967
77. COX RS, TURNER DA, FORDHAM EW: Modification of a rectilinear scanner to improve  $^{67}\text{Ga}$  scans. *J Nucl Med* 16: 1192-1194, 1975
78. CHAUDHRI MA, VAIDYA SG, MORRISON R, et al: Uptake of gallium-67 in malignant neoplasms. *Nucl Med (Stuttgart)* 11: 338-344, 1972

79. CHAUDHURI TK, CHAUDHURI TK, CHRISTIE JH: Tumor uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -polyphosphate: Its similarity with  $^{87m}\text{Sr}$ -citrate and dissimilarity with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 15: 458-459, 1974
80. DALRYMPLE GV, BOYD ChM, MOSS AJ, et al: Metabolism of  $^{67}\text{Ga}$  by mammalian cells in culture. J Nucl Med 12: 349, 1971
81. DAMRON JR, BEIHN RM, SELBY JB, et al: Gallium-technetium subtraction scanning for the localization of subphrenic abscesses. Radiology 113: 117-122, 1974
82. DAVIS MA, TAUBE RA, CARMEL AD: Comparison of the biologic distribution of three commercially available Ga-67 citrate preparations in normal and diseased rats. J Nucl Med 18: 617, 1977
83. DAY ED, PANINSEK JA, PRESSMAN D: Localization of radioiodinated rat fibrinogen in transplanted rat tumors. J Natl Cancer Inst 23: 799-812, 1959
84. DE LAND FH, SAUERBRUNN BJL, BOYD C, et al:  $^{67}\text{Ga}$ - citrate in untreated primary lung cancer. Preliminary report of cooperative group. J Nucl Med 15: 408-411, 1974
85. DE LAND FH, BEIHN FM, SIMMONS GH, et al: Enhanced tumor detection by gallium subtraction techniques. J Nucl Med 16: 523, 1975
86. DE NARDO G, KROHN K, DE NARDO S, et al: Comparison of oncophilic radiopharmaceuticals in tumor bearing rodents. J Nucl Med 17: 525, 1976
87. DECKNER K, SCHOMERUS P, BECKER G, et al: The distribution of  $^{67}\text{Ga}$  in ascites tumor cells. Life Sci 10: 1141-1145, 1971
88. DECKNER K, SCHOMERUS P, BECKER G, et al: Die subcelluläre bindung von  $^{67}\text{Ga}$ -gallium in ascites-tumorzellen. Z Krebsforsch 76: 293, 1971
89. DEYSINE M, ROBINSON R, RAFKIN H, et al: Clinical infections detected by  $^{67}\text{Ga}$  scanning. Ann Surg 180: 897-901, 1974
90. DIETHELM L, BUCHWALD W, HAAS JP, et al: Erweiterung der diagnostik des mamma-karzinoms mit hilfe von isotopen. Strahlentherapie 131: 69-78, 1966
91. DIGE-PETERSEN H, HECKSCHER T, HERTZ M:  $^{67}\text{Ga}$ -scintigraphy in non-malignant lung diseases. Scandinv J Resp Dis 53: 314-319, 1972
92. DIGIULIO W, BEIERWALTES WH: Tissue localization studies of a DDD analog. J Nucl Med 9: 634, 1968
93. DILLMAN LT: Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation. Part 2. MIRD Pamphlet 6, J Nucl Med 11: Supplement 4, 1, 1970
94. DMOCHOWSKI L: Viruses and tumors in the light and electron microscope studies. Cancer Res 20: 977, 1960

95. DOR LG, BERCY A: Quelques observations sur la scintigraphie au gallium 67. J Belge Radiol 54: 687-691, 1971
96. DRIEDGER AA: Effects of iron on  $^{67}\text{Ga}$  uptake. J Nucl Med 17: 852, 1976
97. DUDLEY HC: Determination of gallium in biological material. J Pharmacol Exp Therap 95: 482-486, 1949
98. DUDLEY HC, LEVINE MD: Studies of the toxic action of gallium. J Pharmacol Exp Therap 95: 487-493, 1949
99. DUDLEY HC, MADDOX GE, LAKNE HC: Studies of the metabolism of gallium. J Pharmacol Exp Therap 96: 135-138, 1949
100. DUDLEY HC, MADDOX GE: Deposition of radiogallium ( $\text{Ga}^{72}$ ) in skeletal tissues. J Pharmacol Exp Therap 96: 224-227, 1949
101. DUDLEY HC, IMRIE GW, ISTOCK JT: Deposition of radio-gallium ( $\text{Ga}^{72}$ ) in proliferating tissues. Radiology 55: 571-578, 1950
102. DVORAK K, MORITZ G: Possibilites et limites du gallium-67 dans le diagnostic des tumeurs. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 681-685
103. EDDLESTON ALWF, RAKE MO, PAGALTSOS AP, et al:  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine in scirtiscan diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. Gut 12: 245-249, 1971
104. EDWARDS CL, HAYES RL: Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$ . En "Research Report ORAU-107", Oak Ridge, Tenn, Medical Division. Oak Ridge Assoc Univ, 1968, pp 110-125
105. EDWARDS CL, HAYES RL: Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 10: 103-105, 1969
106. EDWARDS CL, HAYES RL: Scanning tumors of soft tissue and bone with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 10: 332, 1969
107. EDWARDS CL, HAYES RL, NELSON B, et al: Radioactive gallium uptake in tumors. En "Research Report ORAU-110", Oak Ridge, Tenn, Medical Division. Oak Ridge Assoc Univ, 1969, p 99
108. EDWARS CL, HAYES RL, NELSON BM, et al: Clinical investigation of  $^{67}\text{Ga}$  for tumor scanning. J Nucl Med 11: 316-317, 1970
109. EDWARDS CL, HAYES RL: Scanning tumors of soft tissue and bone with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 11: 332, 1970
110. EDWARDS CL, HATES RL: Scanning malignant neoplasms with gallium 67. JAMA 212: 1182-1190, 1970
111. EDWARDS CL: Tumor scanning with gallium-67. En "Research Report ORAU-113", Oak Ridge, Tenn, Medical Division. Oak Ridge Assoc Univ, 1970, pp 100-115

112. EDWARDS CL, HAYES RL:  $^{67}\text{Ga}$  for scanning and staging tumors. J Nucl Med 12: 355, 1971
113. EDWARDS CL, HAYES RL, OMINSKY S, et al: Intralymphatic injection of  $^{67}\text{Ga}$  for visualizing lymph nodes. J Nucl Med 12: 431, 1971
114. EDWARDS CL, HAYES RL: Localization of tumors with radioisotopes. En "Clinical Uses of Radionuclides: Critical Comparison with Other Techniques", Goswitz FA, Andrews GA y Viamonte M Jr, eds., Oak Ridge, Tennessee, USAEC Symposium Series n° 27, CONF-711101, 1972, pp 618-639
115. EDWARDS CL, HAYES RL, NELSON B: The "normal"  $^{67}\text{Ga}$  scan. J Nucl Med 13: 428-429, 1972
116. EDWARDS CL, HAYES RL: Gallium-67 citrate for tumor scanning. En "Radiological and Other Biophysical Methods in Tumor Diagnosis", Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1975, pp 39-56
117. ERJAVEC M, AUERSPERG M, GOLOUGH R, et al: Computer-assisted scanning in evaluation of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate uptake in thyroid disease. J Nucl Med 15: 810-813, 1974
118. ESTEBAN J, LASA D, PEREZ-MODREGO S: Dtection of cartilaginous tumors with selenium-75. Radiology 85: 149, 1965
119. ESTEBAN J, et al: Positive diagnosis of tumours with selenium-75 selenite. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 687-700
120. FARRER PA, GOPAL BS: Studies of the mechanism of  $^{67}\text{Ga}$  uptake by normal and malignant tissue and cell-systems. J Nucl Med 14: 625-626, 1973
121. FARRER PA, SAHA GB: A comparison of  $^{111}\text{InCl}_3$ ,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{197}\text{HgCl}_2$  in tumor-bearing mice. J Nucl Med 15: 489, 1974
122. FIGGE FHJ, WEILAND GS, MANGANIELLO LOJ: Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic embryonic and humanized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. Proc Soc Exp Biol Med 68: 640, 1948
123. FINNEY JN: Preferential localization of radioisotopes in malignant tissues by regional oxygenation. Nature 202: 1172, 1964
124. FLANIGAN CV, HOLSCHEER MA, DYER NC, et al: Experimental model for evaluation of tumor localizing radiopharmaceuticals. J Nucl Med 12: 355-356, 1971
125. FLETCHER JW, HERBIG FK, DONATI RM:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate distribution following whole-body irradiation or chemotherapy. Radiology 117: 709-712, 1975
126. FOGH J:  $^{67}\text{Ga}$ -accumulation in malignant tumors and in the prelactating or lactating breast. Proc Soc Exp Biol Med 138: 1086-1090, 1971

127. FOGH J, EDELLING CJ:  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy of malignant tumours. Nucl Med (Stuttg) 11: 371-395, 1972
128. FOGH J, EDELLING CJ:  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy of malignant tumours. En "Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung", Fellingner H y Höfer R, eds, München, Urgan and Schwarzenberg, 1973, pp 492-503
129. FORD-HUTCHINSON AW, PERKINS DJ: The binding of scandium ions to transferrin in vivo and in vitro. Eur J Biochem 21: 55, 1971
130. FORMAN BH, ANTAR MA, TOULOUKIAN RJ, et al: Localization of a metastatic adrenal carcinoma using  $^{131}\text{I}$ -19-iodocholesterol. J Nucl Med 15: 332-334, 1974
131. FRANKEL RS, RICHMAN SD, GELPUD IG, et al: Renal localization of gallium  $^{67}$  citrate. J Nucl Med 15: 491, 1974
132. FRANKEL RS, JONES AE, COHEN JA, et al: Clinical correlations of  $^{67}\text{Ga}$  and skeletal whole body radionuclide studies with radiography in Ewing's sarcoma. Radiology 110: 597-603, 1974
133. FRANKEL RS, RICHMAN SD, LEVENSON SM, et al: Renal localization of gallium- $^{67}$  citrate. Radiology 114: 393-397, 1975
134. FRATKIN MJ, SHARPE AR: Nontuberculous psoas abscess: Localization using  $^{67}\text{Ga}$ . J Nucl Med 14: 499-501, 1973
135. FRATKIN MJ, HIRSCH JI, SHARPE AR: Ga- $^{67}$  localization of postoperative abdominal abscesses. J Nucl Med 15: 491, 1974
136. FRATKIN MJ, SHARPE AR Jr, HIRSCH JI: Gallium scanning and inflammatory lesions. Ann Inter Med 80: 114-115, 1974
137. FREEMAN LM, MANDELL CH: Dynamic vascular scintiphotography of the liver. Sem Nucl Med 2: 133-138, 1972
138. FRÖLICH G, INOVE Y, MAGNUS HE: Significance of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate application for diagnosis of thoracic tumors. Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearned 119: 578-587, 1973
139. GAMS RA, LONG WK, ALFORD CA, et al: Effect of growth rate and simian adenovirus-7 transformation on in vitro  $^{67}\text{Ga}$  binding to hamster embryo cells. J Nucl Med 16: 231-233, 1975
140. GAMS RA, GLICKSON JD: Serum inhibition of Ga- $^{67}$  binding by L-1210 leukemic cells. J Nucl Med 16: 528, 1975
141. GAMS RA, WEBB J, GLICKSON JD: Serum inhibition of in vitro  $^{67}\text{Ga}$  binding by L1210 leukemic cells. Cancer Res 35: 1422-1426, 1975
142. GANATRA RD, RAMANATHAN P, PATEL MC, et al: Radioiodinated synkol as a tumour-localizing agent. En "Medical Radioisotope Scintigraphy, vol 2, IAEA Symposium Salzburg 1968. Vienna, IAEA, 1969, pp 25-41



143. GELRUD LG, ARSENEAU JC, MILDER MS, et al: The kinetics of  $^{67}\text{Ga}$  incorporation into inflammatory lesions: Experimental and clinical studies. *J Lab Clin Med* 83: 489-495, 1974
144. GEORGE EA, COOD JE, NEWTON WT, et al:  $^{67}\text{Ga}$  citrate in renal allograft rejection. *Radiology* 117: 731-733, 1975
145. GEORGE EA, COOD JE, NEWTON WT, et al: Comparative evaluation of renal transplant rejection with radioiodinated fibrinogen,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* 17: 175-180, 1976
146. GESLIEN GE, THRALL JM, JOHNSON MC: Gallium scanning in acute hepatic amebic abscess. *J Nucl Med* 15: 561-563, 1974
147. GHOSE T, NAIRN RC, FOTHERGILL JE: Uptake of proteins by malignant cells. *Nature* 196: 1108, 1962
148. GILL SP, THRALL JH, BEAUCHAMP ML, et al: Gallium- $^{67}\text{Ga}$  citrate concentration in angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *J Nucl Med* 18: 312-313, 1977
149. GLAUBITT G, KAUL A, KOEPPE P, et al: Kinetic studies in rats for the determination of the radiation dose by  $^{67}\text{Ga}$ . En "Proceedings of the 2nd Congress of the European Society of Radiology". Excerpta Medica, Amsterdam, 1971
150. GLICKSON JD, RYEL RB, BORDENEA MM, et al: In vitro binding of  $^{67}\text{Ga}$  to L1210 cells. *Cancer Res* 33: 2706-2713, 1973
151. GOEL Y, SIMS J, PITTMAN JA: Mediastinum scanning with  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine. *J Nucl Med* 12: 644, 1971
152. GONZALEZ AC, HANES JD: Retrorenal abscess secondary to a ruptured retrocecal appendix diagnosed by ultrasound B scan and  $^{67}\text{Ga}$  radionuclide scan. *J Clin Ultrasound* 5: 114-116, 1977
153. GOODWIN DA, CROWLEY LG, CAMARGO CA: Localization of a mediastinal adenoma by selenomethionine- $^{75}\text{Se}$  scanning. *JAMA* 208: 2333, 1969
154. GOODWIN DA, IMBORNONE CJ, SONG CH: Comparative study of tumor and organ distribution of  $^{111}\text{In}$  y  $^{67}\text{Ga}$ -labeled compounds in mice. *J Nucl Med* 12: 434, 1971
155. GREBE SF, STECKMESSER R, RÜMER M: Radioaktives gallium -  $^{67}\text{Ga}$  - in der nuclear medizinischen tumordiagnostik. *Münch Med Wochenschr* 113: 238-241, 1971
156. GREBE SF, SCHOEN H, STECKENMESSER R, et al: Die möglichkeiten des nachweises und der lokalisation von malignen tumoren mit der  $^{67}\text{Ga}$  szintigraphie. *Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed* 116: 73-76, 1972
157. GREENBAUM AL, GREENWOOD FC: Some changes in the mammary gland of rats during pregnancy, lactation and mammary involution. *Biochem J* 56: 625, 1954

158. GREENLAW RH, WEINSTEIN MB, BRILL AB, et al:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate imaging in untreated malignant lymphoma: Preliminary report of cooperative group. J Nucl Med 15: 404-407, 1974
159. GROVE RB, MADEWELL JE, RAPP GS, et al: Practical application of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate to the evaluation of liver pathology. J Nucl Med 14: 402, 1973
160. GROVE RB, PINSKY SM, BROWN TL: Uptake of gallium-67 in subacute thyroiditis. J Nucl Med 14: 403, 1973
161. GROVE RB, ECKELMAN WC, REBA RC: Preparation, distribution and tumor imaging properties of  $^{111}\text{In}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ , and  $^{59}\text{Fe}$  labeled bleomycin. J Nucl Med 14: 627, 1973
162. GUNASEKERA SW, KING LJ, LAVENDER PJ: The behavior of tracer gallium-67 towards serum proteins. Clin Chim Acta 39: 401-406, 1972
163. HABIBIAN MR, STAAB EV, MATTHEWS HA, et al:  $^{67}\text{Ga}$  scans in febrile patients. J Am Med Assoc 233: 1073-1076, 1975
164. HAGLER WS, JARRET WH, HUMPHREY WT: The radioactive phosphorus test in diagnosis of uveal melanoma. Arch Ophthalmol 83: 548-557, 1970
165. HAMAMOTO K, TORIZUKA K, MUKAI T, et al: Usefulness of computer scintigraphy for detecting liver tumor with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate and the scintillation camera. J Nucl Med 13: 667-672, 1972
166. HAMMERSLEY PAG, CAUCHI MN, TAYLOR DM: Gallium uptake in the regenerating rat liver, and its relationship to lysosomal enzyme activity. Cancer Res 35: 1154-1158, 1975
167. HAMMERSLEY PAG, TAYLOR DM:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate incorporation and DNA synthesis in tumors. En "Radiopharmaceuticals", Subramanian G, Rhodes BA, Cooper JF, Sodd V, eds. The Society of Nuclear Medicine, Inc, New York, 1975, pp 447-451
168. HAMMERSLEY PAG, ZIVANOVIC MA: Gallium-67 uptake in the regenerating rat liver. J Nucl Med 17: 226, 1976
169. HANDMAKER H, GRAMMONA SG: The "hot joint". Increased diagnostic accuracy using combined  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phosphate and  $^{67}\text{Ga}$  gallium citrate imaging in pediatrics. J Nucl Med 17: 554, 1976
170. HANDMAKER H, O'MARA R: Gallium imaging in pediatrics. J Nucl Med 18: 1057-1063, 1977
171. HARA T: On binding of gallium to transferrin. Int J Nucl Med Biol 1: 152-154, 1974
172. HARBST H, ZUM WINKEL K: Importancia clínica del estudio del sistema linfático con radioisótopos. Rev Biol Med Nucl (Montevideo) 3: 11-17, 1971

173. HARROVE DJ, KESSLER S, JANSEN AA, et al: Gallium-67 uptake by a malignant fibrous histiocytoma: Case report. J Nucl Med 17: 630-632, 1976
174. HART MM, SMITH CF, YANCEY ST, et al: Toxicity and antitumor activity of gallium and periodically related metal salts. J Nat Cancer Inst 47: 1121-1127, 1971
175. HARTMAN RE, HAYES RL: Gallium binding by blood serum. Fed Proc 26: 780, 1967
176. HARTMAN RE, HAYES RL: The binding of gallium and indium by blood serum proteins. En "Research Report ORAU-106", Oak Ridge, Tenn, Medical Division, Oak Ridge Assoc Univ, 1967
177. HARTMAN RE, HAYES RL: Indium and gallium binding by blood serum. Fed Proc 27: 838, 1968
178. HARTMAN RE, HAYES RL: The binding of gallium by blood serum. J Pharmacol Exp Therap 168: 193-198, 1969
179. HARVEY WC, SILVA J, HAINES RS: Detection and delineation of abdominal abscesses in rabbits with  $^{67}\text{Ga}$ . Radiology 107: 681-682, 1973
180. HARVEY WC, PODOLCFF DA, KOPP DT:  $^{67}\text{Ga}$  Gallium in 68 consecutive infection searches. J Nucl Med 16: 2-4, 1975
181. HAUBOLD U, AULEERT E: Gallium-67 as a tumor-scanning agent. Clinical and physiological aspects. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 553-564
182. HAYES RL, CARLTON JE, BYRD BL: Bone scanning with gallium-68: A carrier effect. J Nucl Med 6: 605-609, 1965
183. HAYES RL: Radioisotopes of gallium. En "Radioactive Pharmaceuticals", Andrews GA, Kniseley RM y Wagner HN, eds., Oak Ridge, Tennessee, USAEC Symposium Series n° 6, CONF-651111, 1966, pp 603-617
184. HAYES RL, et al: Experimental animal studies with  $^{67}\text{Ga}$ . En "Research Report ORAU-107", Oak Ridge, Tenn, Medical Division, Oak Ridge Assoc Univ, 1968, p 125
185. HAYES RL:  $^{67}\text{Ga}$  Gallium as a tumor scanning agent. En "Research Report ORAU-110", Oak Ridge, Tenn, Medical Division, Oak Ridge Assoc Univ, 1969, pp 81-105
186. HAYES RL, CARLTON JE, BYRD BL: Localization of  $^{67}\text{Ga}$  gallium in soft tissue tumors in experimental animals. J Nucl Med 10: 406, 1969
187. HAYES RL, NELSON B, BYRD BL, et al: Factors influencing the tissue distribution of gallium. En "Research Report", Oak Ridge, Tenn, Medical Division, Oak Ridge Assoc Univ, 1970, pp 79-85

188. HAYES RL, BYRD BL, CARLTON JE, et al: Factors affecting the localization of  $^{67}\text{Ga}$  in animal tumors. *J Nucl Med* 11: 324, 1970
189. HAYES RL, NELSON B, SWARTZENDRUBER DC, et al: Gallium-67 localization in rat and mouse tumors. *Science* 167: 289-290, 1970
190. HAYES RL, NELSON B, SWARTZENDRUBER DC, et al: Studies of the intracellular deposition of  $^{67}\text{Ga}$ . *J Nucl Med* 12: 364, 1971
191. HAYES RL, BYRD BL, CARLTON JE, et al: Effect of scandium on the distribution of  $^{67}\text{Ga}$  in tumor-bearing animals. *J Nucl Med* 12: 437-438, 1971
192. HAYES RL, CARLTON JE: A study of the macromolecular binding of  $^{67}\text{Ga}$  in normal and malignant animal tissues. *Cancer Res* 33: 3265-3272, 1973
193. HAYES RL, EDWARDS CL: New applications of tumor-localizing radiopharmaceuticals. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 531-552
194. HAYES RL, BROWN DH, BYRD BL, et al: A comparison of the tissue distribution of  $^{67}\text{Ga}$  and the rare earth radionuclides. *J Nucl Med* 15: 501, 1974
195. HAYES RL, BROWN BH: Biokinetics of radiogallium. En "Nuklearmedizin: Fortschritte der Nuklearmedizin in Klinischer und Technologischer Sicht", Pabst HW, Hor G, Schmidt HAF, eds., Stuttgart - New York, Schattauer Verlag, 1975, pp 837-847
196. HAYES RL: Factors affecting uptake of radioactive agents by tumor and other tissues. En "Tumour Localization with Radioactive Agents", IAEA, Vienna, 1976, pp 29-45
197. HAYES RL, WASHBURN LC, WIWLAND BW, et al: Carboxyl-labeled  $^{11}\text{C}$ -1-aminocyclopentanecarboxylic acid, a potential agent for cancer detection. *J Nucl Med* 17: 748-751, 1976
198. HAYES RL: The tissue distribution of gallium radionuclides. *J Nucl Med* 18: 740-742, 1977
199. HEGGE FN, MAHLER DJ, LARSON SM: The incorporation of  $\text{Ga-}^{67}$  into the ferritin fraction of rabbit hepatocytes in vivo. *J Nucl Med* 18: 937-939, 1977
200. HEIDENDAL GAK, ROOS P, THIJS LG, et al: Evaluation of cold areas in the thyroid scan with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* 16: 793-794, 1975
201. HEINDENREICH R, REMPLIK V, KEMPKEN K, et al: Untersuchungen zur tumorlokalisation mit  $^{67}\text{Ga}$ . *Fortschr Roentgenstr Nuklearmed* 115: 14-27, 1971
202. HEINDENREICH P, KRIEGEL H, HÜR G: Biologische untersuchungen zur verteilung von  $^{67}\text{Ga}$ -ziträt an ratten in abhängigkeit von geschlecht und applikationsart. *Int J Appl Radiat Isot* 25: 557-565, 1974

203. HELLER H: Brain scans with gallium-67. Fortschr Geb Rontgenst 117: 704-706, 1972
204. HELMINEN HJ, ERICSSON JLE, ORRENIUS S: Studies on mammary gland involution. IV. Histochemical and biochemical observations on alterations in lysosomes and lysosomal enzymes. J Ultrastruct Res 25: 240, 1968
205. HENKIN RE, QUINN JL, WEIBERG PE: Adjuntive brain scanning with  $^{67}\text{Ga}$  in metastases. Radiology 106: 595-599, 1973
206. HENKIN RE, POLCYN RE, QUINN JL: Scanning treated Hodgkin's disease with  $^{67}\text{Ga}$  gallium citrate. Radiology 110: 151-154, 1974
207. HENKIN RE: Gallium 67 citrate scanning in malignant lymphoma. Clinical reviews in clinical radiology and nuclear medicine. C R C 7: 65, 1975
208. HERRERA NE, GONZALES T, SCHWARTZ RD, et al:  $^{75}\text{Se}$  methionine as a diagnostic agent in malignant lymphoma. J Nucl Med 6: 792-804, 1965
209. HERRERA NE, GONZALES RD, KRWINKEL RN: Further investigation of the role of selenomethionine  $^{75}\text{Se}$  uptake in the diagnosis of lymphoma. Lahey Clin Found Bul 17: 43, 1968
210. HEUER HE, EHLERS N, HANSEN HH: Scintigraphy of intraocular tumors with  $^{67}\text{Ga}$ . Ann Ocul 205: 1109-1113, 1972
211. HIGASI T, IKEMOTO S, NAKAYAMA Y, et al: Diagnosis of malignant tumor with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate (1st report). Jap J Nucl Med 6: 217-226, 1969
212. HIGASI T, HISADA T, NAKAYAMA Y, et al: Diagnosis of malignant tumor with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate (2nd report). Radioisotopes 19: 311-318, 1970
213. HIGASI T, NAKAYAMA Y, AKIBA CH, et al: Diagnosis of malignant tumor with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate (3rd report). Animal experiments. Jap J Nucl Med 8: 155-164, 1971
214. HIGASI T, NAKAYAMA Y, MURATA A, et al: Clinical evaluation of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scanning. J Nucl Med 13: 196-201, 1972
215. HIGASI T, KANNO M, KURIHARA H, et al: A method for the simultaneous measurement of  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{75}\text{Se}$  in tumors using a semiconductor detector. J Nucl Med 13: 624-626, 1972
216. HIGASI T, NAKAYAMA Y, AKIBA C, et al: The mechanism of uptake of gallium-67 in tumor cells. Radioisotopes 22: 27-32, 1973
217. HIGASI T, KANNO M, TOMURA K: Comparison of uptake of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate and  $^{57}\text{Co}$ -bleomycin in tumor using a semiconductor detector. J Nucl Med 15: 1167-1170, 1974

218. HIGASI T, KASHIMA I, SHIMURA K, et al: Gallium-67 scanning in the evaluation of therapy of malignant tumors of the head and neck. J Nucl Med 18: 243-249, 1977
219. HILL JH, WAGNER HN:  $^{67}\text{Ga}$ -uptake in the regenerating rat liver. J Nucl Med 15: 818-820, 1974
220. HILL JM, MERZ T, WAGNER HN: Iron-induced enhancement of  $^{67}\text{Ga}$  uptake in a model human leukocyte culture system. J Nucl Med 16: 1183-1186, 1975
221. HISADA K, HIRAKI T, OHBA S: Positive delineation of human tumors with  $^{131}\text{I}$  human serum albumin. J Nucl Med 7: 41, 1966
222. HISADA T, HIRAKI T: Limit and significance of  $^{67}\text{Ga}$  for diagnosis of malignant tumors. Igaku No Ayumi 72: 590-592, 1970
223. HISADA K, ANDO A: Radiolanthanides as promising tumor scanning agents. J Nucl Med 14: 615, 1973
224. HISADA K, TONAMI N, HIRAKI T, et al: Tumor scanning with  $^{169}\text{Yb}$ -citrate. J Nucl Med 15: 210-212, 1974
225. HOFER KG, SWARTZENDRUBER DC:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate and  $^{125}\text{I}$ -iododioxypyridine as markers for in vivo evaluation of tumor cell metastases and death. J Natl Cancer Inst 50: 1039-1045, 1973
226. HOFFER PB, TURNER D, GOTTSCHALK A, et al: Whole body radiogallium scanning for staging of Hodgkin's disease and other lymphomas. International Symposium of Hodgkin's Disease. National Cancer Institute Monograph. Vol 36: 277-285, 1973
227. HOFFER PB, LATHROP K, BEKERMAN C, et al: Use of  $^{131}\text{I}$ -CEA antibody as a tumor scanning agent. J Nucl Med 15: 323-327, 1974
228. HOFFER PB, SCHOR R, ASHBY D, et al: Comparison of  $\text{Ga-67}$  citrate images obtained with rectilinear scanner and large field Anger camera. J Nucl Med 18: 538-541, 1977
229. HOFFER PB, HUBERTY JP, KHAYAM-BASHI H: The relative binding affinity of gallium-67 for lactoferrin and transferrin. J Nucl Med 18: 619, 1977
230. HOFFER PB, HUBERTY J, KHAYAM-BASHI H: The association of  $\text{Ga-67}$  and lactoferrin. J Nucl Med 18: 713-717, 1977
231. HOPKINS GB, MENDE CW: Gallium-67 for the diagnosis and localization of subphrenic abscesses. West J Med 122: 281-284, 1975
232. HOPKINS GB, MENDE CW: Gallium-67 and subphrenic abscesses. Is delayed scintigraphy necessary?. J Nucl Med 16: 609-611, 1975

233. HOPKINS GB, KAN M, MENDE CW: Early  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy for the localization of abdominal abscesses. *J Nucl Med* 16: 990-992, 1975
234. HOPKINS GB, HALL RL, MENDE CW: Gallium-67 scintigraphy for diagnosis and localization of perinephric abscesses. *J Urol* 115: 126-128, 1976
235. HOR G, GLAUBITT D, GREBE SF, et al: Tumorszintigraphie mit  $^{67}\text{Ga}$  *Nucl Med (Stuttg)* 11: 318-332, 1972
236. HOR G, KEMPEN K, DROESE M, et al: Scintigraphic studies in the differential diagnosis between benign and malignant thyroid diseases with  $^{67}\text{Ga}$ . *Acta Endocrinol (Kbh) Suppl* 179: 77-78, 1973
237. HOR G, KRIEGEL H, HEINDENREICH P, et al: Untersuchungen zum biologischen Verhalten von radio-technetium, radio-indium und radio-gallium während der Laktation. *Int J Appl Radiat Isot* 24: 525-529, 1973
238. HOR G, KEMPEN K, KRIEGEL H, et al: Munich report on  $^{67}\text{Ga}$ : A review of our experiences in nuclear biology, experimental and clinical nuclear medicine after four years use. In "Proceedings of the First World Congress of Nuclear Medicine", Tokyo, World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 1974, pp 332-334
239. HOR G, HEINDENREICH P, KRIEGEL H, et al: Breast scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* 17: 223, 1976
240. HORN NL, RAY GR, KRISS JP: Gallium-67 citrate scanning in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 37: 250-257, 1976
241. HORN NL, BENNETT LR: Comparison of dual probe and tomographic scanning using gallium-67 citrate. *J Nucl Med* 18: 640, 1977
242. HUBNER KF, ANDREWS GA, WASHPURN L, et al: Tumor location with 1-aminocyclopentane (11C) carboxylic acid: Preliminary clinical trials with single-photon detection. *J Nucl Med* 18: 1215-1221, 1977
243. HUNTER WW, DE KOCK HW:  $^{111}\text{In}$  for tumor localization. *J Nucl Med* 10: 343, 1969.
244. HUFF HB, BEAVER JE: Cyclotron production of  $^{67}\text{Ga}$  for medical applications. *J Nucl Med* 10: 343-344, 1969
245. HUFF HB, BEAVER JE: Cyclotron production of carrier free gallium 67. *Int J Appl Radiat Isot* 21: 75-81, 1970
246. HURWITZ SR, ALAZRAKI NP, KESSLER WO: Gallium-67 citrate to diagnose pyelonephritis. *J Nucl Med* 15: 503, 1974
247. HURWITZ SR, QUINTO RR: Diminished uptake of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate in a case of pseudoarthrosis. *J Nucl Med* 16: 167-169, 1975

248. HURWITZ SR, HAGAN PL, ALAZPAKI NP: Distribution of  $^{67}\text{Ga}$  following intravenous administration: Effects of disodium edetate therapy. *J Nucl Med* 16: 280-283, 1975
249. HURWITZ SR, KESSLER WO, ALAZPAKI NP, et al:  $^{67}\text{Ga}$  imaging to localize urinary tract infections. *Radiology* 49: 156-160, 1976
250. ITO Y, OKUYAMA S, SATO K, et al:  $^{67}\text{Ga}$  tumor scanning and its mechanisms studied in rabbits. *Radiology* 100: 357-362, 1971
251. ITO Y, OKUYAMA S, AWANO T, et al: Diagnostic evaluation of  $^{67}\text{Ga}$  scanning of lung cancer and other diseases. *Radiology* 101: 355-362, 1971
252. JAMES O, WOOD EJ, SHERLOCK S:  $^{67}\text{Ga}$  Gallium scanning in the diagnosis of liver disease. *Gut* 15: 404-410, 1974
253. JOHNSTON GS, LARSON AL, McCURDY HW: Tumor localization in the nasopharynx using radiomercury labeled chlormerodrin. *J Nucl Med* 6: 549, 1965
254. JOHNSTON GS, JONES AE, eds: "Atlas of Gallium- $^{67}\text{Ga}$  Scintigraphy", New York, Plenum Press, 1973
255. JOHNSTON GS, BENUA RS, TEATES CD, et al:  $^{67}\text{Ga}$  imaging to untreated Hodgkin's disease: Preliminary report of cooperative group. *J Nucl Med* 15: 399-403, 1974
256. JOHNSTON GS, GO MF, BENUA RS, et al: Gallium- $^{67}\text{Ga}$  citrate imaging in Hodgkin's disease: Final report of cooperative group. *J Nucl Med* 18: 692-698, 1977
257. JONES AE, KOSLOW M, JOHNSTON GS: Scintigraphic detection of intracranial tumors with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* 13: 439, 1972
258. JONES AE, KOSLOW M, JOHNSTON GS, et al:  $^{67}\text{Ga}$  citrate scintigraphy of brain tumors. *Radiology* 105: 693-697, 1972
259. JONES E, FRANKEL RS, DI CHIRO G, et al: Brain scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -polyphosphate and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *Radiology* 112: 123-129, 1974
260. JOVANOVIĆ D, BOUCKAERT A:  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine as tumour diagnostic agent: Clinical and experimental study. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Salzburg 1968. Vienna, IAEA, 1969, pp 753-764
261. KANEKO M, SASAKI T, KIDO C: Positive scintigraphy of tumor by means of intra-arterial injection of radioiodinated macroaggregated albumin (MAA). *Am J Roentgenol* 102: 81, 1968
262. KANNO I, et al: Differential diagnosis of lung cancer and pulmonary tuberculosis using  $^{67}\text{Ga}$  citrate. *Jap J Cancer Clin* 17: 437, 1971
263. KAPLAN E, DOMINGO M:  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine in hepatic focal lesions. *Semin Nucl Med* 2: 139-149, 1973



264. KAPLAN WD, HOLMAN BL, SELENKOW HA, et al:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate and the nonfunctioning thyroid nodule. J Nucl Med 15: 424-427, 1974
265. KAPLAN LR, GRIEF RJ, SCHUFFER MD, et al: Gallium-67 scanning at 6 hours in active inflammatory bowel disease: Case report. J Nucl Med 18: 448-449, 1977
266. KASHIMA HK, McKUSICK KA, MALMUD LS, et al: Gallium-67 scanning in patients with head and neck cancer. Laryngoscope 84: 1078-1089, 1974
267. KAY DN, McCREADY R: Clinical isotope scanning using  $^{67}\text{Ga}$  citrate in the management of Hodgkin's disease. Br J Radiol 45: 437-443, 1972
268. KENNEDY TD, MARTIN NL, ROBINSON RG, et al: Identification of an infected pseudocyst of the pancreas with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate: Case report. J Nucl Med 16: 1132-1134, 1975
269. KESSLER WO, GITTES RF, HURWITZ SR, et al: Ga-67 scans in the diagnosis of pyelonephritis. West J Med 121: 91-93, 1974
270. KING ER, et al: A preliminary report on the use of gallium 72 in clinical tracer studies. Radiology 59: 844-848, 1952
271. KING ER, BRADY LW, DUDLEY HC: Therapeutic trials of radiogallium ( $\text{Ga}^{72}$ ). A report of four cases. Arch Intern Med 90: 785-789, 1952
272. KINOSHITA F, MAEKAWA M, KUBO T, et al: Diagnosis of malignant tumor (Scintigram of lung cancer). Jap J Clin Radiol 15: 583-597, 1970
273. KINOSHITA F, USHIO T, MAEKAWA A. et al: Scintiscanning of pulmonary diseases with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 15: 227-233, 1974
274. KISHIMOTO T, KOMINE Y, MIYAMAE T: Evaluation of scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate in genitourinary tumors. Jap J Clin Urol 26: 31-38, 1972
275. KNISELY RM, ANDREWS GA, EDWARDS CL, et al: Bone marrow and skeletal scanning. Radiol Clin N Amer 7: 265-280, 1969
276. KNISELEY RM: A cooperative group to study localization of radiopharmaceuticals. En "Research Report ORAU-118", Oak Ridge, Tenn, Medical Division, Oak Ridge Assoc Univ, 1973
277. KNISELEY RM: A coding index for tumor-scanning. En "The Cooperative Group to Study Localization of Radiopharmaceuticals". USAEC Report ORAU-119, Oak Ridge Assoc Univ, 1973
278. KONIKOWSKI T, GLENN HJ, HAYNIE TP: Kinetics of  $^{67}\text{Ga}$  compounds in brain sarcomas and kidneys of mice. J Nucl Med 14: 164-171, 1973
279. KONO A, KOJIMA M, MAEDA T: The tumor specific localizing agents for radio-isotope image. The preparation of labeled bleomycins and their distributions in the tumor bearing mice. Radioisotopes 21: 118, 1972

280. KOUTRAS DA, PANDOS PG, SFONTOURIS A, et al: Thyroid scanning with gallium-67 and cesium-131. J Nucl Med 17: 268-271, 1976
281. KRAMER RJ, GOLDSTEIN RE, HIRSHFELD JW, et al: Visualization of acute myocardial infarction by the radionuclide gallium-67. Circulation (Suppl) 46: 20, 1973
282. KRAMER RJ, GOLDSTEIN RE, HIRSHFELD JW, et al: Myocardial infarct with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 14: 418, 1973
283. KRAMER RJ, LARSON SM, MILDER MS, et al: Localization of gallium-67 citrate in unsuspected sites of neoplastic disease. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 641-655
284. KRAMER RJ, GOLDSTEIN RE, HIRSHFELD JW, et al: Accumulation of gallium-67 in region of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 33: 861-867, 1974
285. KROHN KA, MEYERS JM, DE NARDO GL, et al: Comparison of radiolabeled bleomycins and gallium citrate in tumor-bearing mice. J Nucl Med 18: 276-281, 1977
286. KUMAR B, CLEMAN RE, ALDERSON PO: Gallium citrate imaging in patients with suspected inflammatory processes. Arch Surg 110: 1237-1242, 1975
287. KUMAR B, CLEMAN RE: Significance of delayed  $^{67}\text{Ga}$  localization in the kidneys. J Nucl Med 17: 872-875, 1976
288. KUMAR B, ALDERSON PO, GEISSE G: The role of Ga-67 citrate imaging and diagnostic ultrasound in patients with suspected abdominal abscesses. J Nucl Med 18: 534-537, 1977
289. LAFARGUES FY, et al: Correlation of physical and biological properties of mouse mammary tumor agent. J Biophys Bioch Cytol 5: 85, 1959
290. LANG FR: A study of the use of radioactive gallium in medicine. Ann Intern Med 35: 1237-1249, 1951
291. LANGE RC, SPENCER RP, HARDER HC: Synthesis and distribution of a radiolabeled antitumor agent: cis-diammine-dichloroplatinum (II). J Nucl Med 13: 328-330, 1972
292. LANGE RC, SPENCER RP, HARDER HC: The antitumor agent cis-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Distribution studies and dose calculations for  $^{193}\text{mPt}$  and  $^{195}\text{mPt}$ . J Nucl Med 14: 191-195, 1973
293. LANGHAMMER H, GLAUPITT G, GREBE SF, et al:  $^{67}\text{Ga}$  for tumor scanning. J Nucl Med 13: 25-30, 1972
294. LANGHAMMER H, HOR G, HEINDERICH P. et al: Recent advances in tumour scintigraphy using gallium-67. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 607-614

295. LARSON SM, SCHALL GL: Gallium 67 concentration in human breast milk. JAMA 218: 257, 1971
296. LARSON SM, SCHALL GL, JOHNSTON S: The value of  $^{67}\text{Ga}$  scanning in the evaluation of liver involvement the Hodgkin's disease comparison with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur colloid. Nucl Med (Stuttg) 10: 241-244, 1971
297. LARSON SM, GRAFF KS, TRETNER IH, et al: Positive gallium-67 photoscan in myeloblastoma. JAMA 222: 321-323, 1972
298. LARSON SM, Milder MS, JOHNSTON GS: Interpretation of the  $^{67}\text{Ga}$  photoscan. J Nucl Med 14: 208-214, 1973
299. LARSON SM, Milder MS, JOHNSTON GS: Tumor-seeking radiopharmaceuticals: Gallium-67. En "Radiopharmaceuticals", Subramanian G, Rhodes BA, Cooper JF et al, eds. The Society of Nuclear Medicine, Inc, New York, 1975, pp 413-434
300. LAVENDER JP, LOWE J, BARKER JR, et al: Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. Br J Radiol 44: 361-366, 1971
301. LAVENDER JP, BARKER JR, LOWE J, et al:  $^{67}\text{Ga}$  citrate for localization in neoplastic and inflammatory tissue. Nucl Med (Stuttg) 11: 333-337, 1972
302. LENTLE EC, CASTOR WR, KHALIQ A, et al: The effect of contrast lymphangiography on localization of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med 16: 374-376, 1975
303. LEVENSON SM, WARREN RD, RICHMAN SD, et al: Abnormal pulmonary gallium accumulation in "pneumocystis carinii" pneumonia. Radiology 119: 395-398, 1976
304. LEVI JA, O'CONNELL MJ, MURPHY WL, et al: Role of 67 gallium citrate scanning in the management of non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 36: 1690-1701, 1975
305. LEVIN J, KEW MC: Gallium 67-citrate scanning in primary cancer of the liver: Diagnostic value in the presence of cirrhosis and relation to alpha-feto protein. J Nucl Med 16: 949-951, 1975
306. LIEBERMAN LM, BEIERWALTES NH, CONN JW, et al: Diagnosis of adrenal disease by visualization of human adrenal glands with  $^{131}\text{I}$ -19-iodocholesterol. N Engl J Med 285: 1387-1393, 1971
307. LIN MS, GOODWIN DA, KRUSE SL: Bleomycin as a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  carrier in tumor visualization. J Nucl Med 15: 338-342, 1974
308. LINE BR, LEVENSON SM, JONES AE, et al: The gallium lung index: A method to evaluate Ga-67 pulmonary localization. J Nucl Med 17: 540, 1976
309. LITTENBERG RL, TAKETA RM, ALAZRAKI NP, et al: Gallium 67 for localization of septic lesions. Ann Intern Med 79: 403-406, 1973

310. LITTENBERG RL, ALAZRAKI NP, TAKETA RM, et al: A clinical evaluation of gallium-67 citrate scanning. Surg Gynec Obst 137: 424-430, 1973
311. LIVINGOOD, LE: Tumors in the mice. Johns Hopkins Hosp Bul 7: 177, 1896
312. LOEVINGER R, BERMAN M: A scheme for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides. MIRD Pamphlet 1, J Nucl Med 9 Supplement 1: 9, 1968
313. LOGIC JR, BALL GV, TAUXE WN: Uptake of 67-gallium in parotid glands of patients with Sjögren's syndrome. J Nucl Med 17: 530, 1976
314. LOMAS F, McKUSICK KA, DIBOS PE, et al: Ionic <sup>67</sup>Ga and <sup>111</sup>In in the differential diagnosis of focal liver disease. J Nucl Med 13: 450, 1972
315. LOMAS F, WAGNER HN: Accumulation of ionic <sup>67</sup>Ga in empyema of gallbladder. Radiology 105: 689-692, 1972
316. LOMAS F, DIBOS P, WAGNER HN: Increased specificity of liver scanning with the use of 67 gallium citrate. New Eng J Med 286: 1323-1329, 1972
317. LONGCHAMPT MF, WECHSLER E, GODHAU P, et al: Diagnostic d'un fibrosarcome du psoas à forme fébrile pure par la scintigraphie au citrate du gallium. La Nouv Press Med 6 (37): 3411-3414, 1977
318. LOW-BEER BVA, BELL HG, McCORKLE HJ, et al: Measurement of radioactive phosphorus in breast tumors in situ: A possible diagnostic procedure. Radiology 47: 492-493, 1946
319. LOWEIL CE, HAYES RL: Scanning malignant neoplasms with 67 gallium. JAMA 212: 1182-1190, 1970
320. McCaffrey JA, RUDDEFS RA, KAHN PC, et al: Clinical usefulness of <sup>67</sup>gallium scanning in the malignant lymphomas. Am J Med 60: 523-531, 1976
321. Mc CARDLE RJ: Studies with iodine-131 labeled antibody to human fibrinogen for diagnosis and therapy of tumors. J Nucl Med 7, 837, 1966
322. McCREAFY VR, DANCE DR, HAMMERSLEY P, et al: Clinical and experimental observations on gallium-67 citrate uptake in Hodgkin's and other diseases. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 565-581
323. McCUSICK KA, SAIN JS, CHILADI A, et al: Gallium-67 accumulation in pulmonary sarcoidosis. JAMA 223: 688, 1973
324. MAISTERRENA JA, TOVAR EZ, CERVANTES A, et al: La <sup>75</sup>Se-seleniomietionina en la centelleografía de lesiones tircideas y hepáticas. Rev Biol Med Nucl 3: 18-29, 1971

325. MANFREDI OL, QUIÑONES J, BARTOK S:  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scanning for tumor localization with microradioautography correlation. J Nucl Med 13: 452, 1972
326. MANFREDI OL, QUIÑONES JD, BARTOK SP: Tumor detection with gallium-67 citrate. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 583-594
327. MANFREDI OL, RAMADAN F:  $^{67}\text{Ga}$  Gallium scintigraphy revisited 4 years and 200 cases later. J Nucl Med 16: 547, 1975
328. MANFREDI OL, RAMADAN F: Pitfalls of gallium-technetium subtraction scintigraphy of the liver. J Nucl Med 16: 548, 1975
329. MARPIAN DH, et al: Labeled compound related to Synkavit and its uptake in certain human tumours studied by radio-isotope scanning. Acta Radiol Ther Phys Biol 8: 221, 1969
330. MARTINEZ MORILLO M, GIL GAYARRE C, LANZOS GONZALEZ, GIL GAYARRE M: Aportación del  $\text{Ga}^{67}$  al estudio de la patología tumoral. Rev Esp Oncología 19: 89-106, 1972
331. MERRICK MV, GUNASEKERA SW, LAVENDER JP, et al: The use of indium-111 for tumour localization. A comparison of several chelates with gallium-67 in inflammatory and neoplastic lesions, with a note on indium-labeled bleomycin. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 721-729
332. MERZ T, McKUSICK KA, MALMUD LS, et al: Enhanced  $^{67}\text{Ga}$  accumulation in lymphocytes stimulated by phytohaemagglutinin. J Nucl Med 14: 428-429, 1973
333. MERZ T, MALMUD L, McKUSICK K, et al: The mechanism of  $^{67}\text{Ga}$  association with lymphocytes. Cancer Res 34: 2495-2499, 1974
334. MILDER MS, GLICK JM, HENDERSON, et al:  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy in acute leukemia. Cancer 32: 803-808, 1973
335. MILDER MS, FRANKEL RS, BUCKLEY GB, et al: Gallium-67 in malignant melanoma. Cancer 32: 1350-1356, 1973
336. MISHKIN FS, MAYNARD WP: Lacrimal gland accumulation of  $^{67}\text{Ga}$ . J Nucl Med 15: 630-631, 1974
337. MISHKIN FS, NIDEN AH, PICK RA, et al: Gallium lung imaging as an aid in the differential diagnosis between pulmonary infarction and pneumonitis. J Nucl Med 16: 551, 1976
338. MIYAMAE T, WATARI T, MOMOSE I, et al: Evaluation of tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate. Jap J Clin Radiol 15: 598-608, 1970
339. MIYAMOTO AT, THADEPALLI H, MISHKIN FS: Gallium-67 images of amebic liver abscesses. N Engl J Med 291: 1363, 1974

340. MONASTERIO G, BECCHINI MF, RICCIONI N: Radioiodinated  $^{131}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$  fibrinogen for the detection of malignant tumours in man. En "Medical Radioisotope Scanning", vol 2, Proc. Symposium Athens 1964. Vienna, IAEA, 1964, p 159
341. MORITA R, LIEBERMAN LM, BEIERWALTES NH, et al: Percent uptake of  $^{131}\text{I}$  radioactivity in the adrenal from radioiodinated cholesterol. J Clin Endocrinol Metab 34: 36-43, 1972
342. MUHE E: Scintigraphic demonstration of bronchial carcinoma using gallium-67 citrate. Thoraxchirurgie 10: 440-443, 1971
343. MUHE E, BUNTE H: Erkennung schwer diagnostizierbarer bosartiger geschwulste mit der 67 gallium szintigraphie. Dtsch Med Wschr 96: 1968-1974, 1971
344. MUKERJEE MG, MITTEMEYER BI: Experience in staging testis tumors with bleomycin 57 cobalt and present role of 67Ga scan. J Urology 116: 467-468, 1976
345. MULRY WC, DUDLEY HC: Studies of radiogallium as a diagnostic agent in bone tumors. J Lab Clin Med 37: 239-252, 1951
346. MUSSA GC, MADON E, MARTINI-MAURI M, et al: Detection of neoplastic lesions with radiogallium in children. Minerva Pediatr 27: 1137-1141, 1975
347. MYERSON PJ, MYERSON DA, KATZ R, et al: Gallium imaging in pulmonary artery sarcoma mimicking pulmonary embolism: Case report. J Nucl Med 17: 893-895, 1976
348. MYERSON PJ, BERG GR, SPENCER RP, et al: Ga-67 spread to the anterior pararenal space in pancreatitis. J Nucl Med 18: 893-895, 1977
349. MYERSON PJ, MYERSON D, SPENCER RP: Anatomic patterns of Ga-67 distribution in localized and diffuse peritoneal inflammation: Case report. J Nucl Med 18: 977-980, 1977
350. NAKAMURA K, FUKUI T, YOKOYAMA T, et al: Clinical evaluation of lung scanning with 67Ga-citrate. Int J Nucl Med Biol 1: 68-69, 1973
351. NASH AG, DANCE DF, McCREADY VR, et al: Uptake of gallium-67 in colonic and rectal tumours. Br Med J 3: 508-510, 1972
352. NELSON B, HAYES RL, EDWARDS CL, et al: Distribution of  $^{67}\text{Ga}$  in human tissues at autopsy. J Nucl Med 12: 452, 1971
353. NELSON B, HAYES RL, EDWARDS CL, et al: Distribution of gallium in human tissues after intravenous administration. J Nucl Med 13: 92-100, 1972
354. NIDEN A, MISHKIN FS, KHURANA ML: gallium-67 citrate lung scans in interstitial lung disease. Chest 69 (suppl): 266-268, 1976
355. NIDEN AH, MISHKIN FS, KHURANA MML:  $^{67}\text{Ga}$  lung scan. JAMA 237: 1206-1211, 1977

356. NOUEL JP, RENAULT H, ROBERT, et al: La bleomycin marquée au Co-57, intérêt dans le diagnostic des tumeurs malignes et de leur extension. *Nouv Presse Med* 1: 95-98, 1972
357. OKUYAMA S, ITO Y, AWANO T, et al: Prospects of  $^{67}\text{Ga}$  scanning in bone neoplasms. *Radiology* 107: 123-128, 1973
358. ORII H: Tumor scanning with gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) and its mechanism in rats. *Strahlertherapie* 144: 192-200, 1972
359. OSTER ZH, LARSON SM, WAGNER HN: Possible enhancement of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate imaging by iron dextran. *J Nucl Med* 17: 356-358, 1976
360. OTTEN JA, TYNDALL RL, ESTES PC, et al: Localization of gallium-67 during embryogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 142: 92-95, 1973
361. PARK HM, FORRY AE, SAGALOWSKI RI: Localization of  $^{67}\text{Ga}$  in renal micro-abscesses. *J Nucl Med* 18: 313-314, 1977
362. PATERSON AHG, TAYLOR DM, McCREADY VR: A clinical comparison of the tumour-imaging radiopharmaceuticals  $^{67}\text{Ga}$  Gallium-citrate and  $^{111}\text{In}$  Indium-labeled bleomycin. *Br J Radiol* 48: 832-842, 1975
363. PATERSON AHG, YOXALL A, SMITH I, et al: The concentration of  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{45}\text{Ca}$  in lactating mammary gland its relevance to the tumor uptake of  $^{67}\text{Ga}$  citrate. *Cancer Res* 36: 452-457, 1976
364. PATERSON AHG, PECKHAM MJ, McCREADY VR: Value of gallium scanning in seminoma of the testis. *Br Med J* 1: 1118-1121, 1976
365. PEREZ CUADRADO S, MORENO KOCK MC, DIAZ YUBERO MA: "Memoria Anual del Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Oncología" Madrid, 1969
366. PEREZ CUADRADO S, MORENO KOCK MC, DIAZ YUBERO MA: "Memoria Anual del Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Oncología". Madrid, 1970
367. PERKINSON JD, ELDRIDGE JS, COOPER PM: Gallium chemistry of biological interest. *Radiology* 61: 543-545, 1953
368. PINAJIAN JJ: Production and medical uses of  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{72}\text{Ga}$ . *Isotop Radiat Technol* 1: 340-343, 1964
369. PINSKY SM, HOFFER PB, TURNER DA, et al: Place of  $^{67}\text{Ga}$  in the staging of Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 12: 385, 1971
370. PINSKY SM, HENKIN RE: Gallium-67 tumor scanning. *Semin Nucl Med* 6: 397-409, 1976
371. PITELKA DR, DE OME KB, BAVER M: Virus like particles in precancerous hyperplastic mammary tissues of  $\text{C}_3\text{H}/\text{f}$  mice. *J Nat Cancer Inst* 25, 753, 1960

372. POPHAM MG, TAYLOR DM, TRCTT NG: Evaluation of the dosimetry of intravenously administered  $^{67}\text{Ga}$  citrate from measurements of the distribution in male August-Marshall hybrid rats. *Br J Radiol* 43: 807-810, 1970
373. PORTER J, KAWANA M, KRIZEK H, et al:  $^{67}\text{Ga}$  production with a compact cyclotron. *J Nucl Med* 11: 352-353, 1970
374. POULCSE KP, WATKINS AE, REBA RC, et al: Cobalt labeled bleomycin - A comparative clinical evaluation with Ga-67 citrate in 50 patients with cancer. *J Nucl Med* 16: 558, 1975
375. POULOSE KP, WATKINS AE, REBA RC, et al: Cobalt labeled bleomycin - A new radiopharmaceutical for tumor localization. A comparative clinical evaluation with gallium citrate. *J Nucl Med* 16: 839-841, 1975
376. PRIMUS FJ, WANG RH, GOLDENBERG DM, et al: Localization of human GW-39 tumors in hamsters by radiolabeled heteroespecific antibody to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 33: 2977-2982, 1973
377. QUE L, MCCARTNEY W, HANKINS A, et al: Lymphomatous involvement of stomach demonstrated by gallium-67 scanning. *Am J Dig Dis* 19: 271-274, 1974
378. QUINN III JL: Use of diagnostic nuclear medicine procedures in breast cancer. *Cancer* 28: 1695-1698, 1971
379. RASMUSSEN JW, FREDERKSEN PB, KALNNES O:  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{75}\text{Se}$  in tumour scintigraphy. *Strahlentherapie* 72: 485-491, 1973
380. REBA RC, POULOSE KP: Nonspecificity of gallium accumulation: Gallium-67 concentration in cerebral infarction. *Radiology* 112: 639-641, 1974
381. RENAULT H, RAPIN J, WICART L: La chelation de divers cations radioactifs par certains polypeptides, utilisée comme methode de marquage. Application a la bleomycine. *C R Acad Sc Paris* 273: 2013-2015, 1971
382. RICCABONA G, SCHOLZ K, BAUER H: Szintigraphische erfassung von malignomen mit  $^{67}\text{Ga}$ -zitat. *Nucl Med (Sttutg)* 10: 234-240, 1971
383. RICCIONI N: The use of radiofibrinogen in the evaluation of the cold areas of the hepatic scans. *J Nucl Biol Med* 12: 101, 1968
384. RICCIONI N: Diagnosis of malignant lesions of the liver by radiocolloid and  $^{131}\text{I}$  fibrinogen. *J Nucl Biol Med* 13: 160, 1969
385. RICHMAN SD, APPELBAUM F, LEVENSON SM, et al:  $^{67}\text{Ga}$  radionuclide imaging in Burkitt's lymphoma. *Radiology* 117: 639-645, 1975
386. RICHMAN SD, LEVENSON SM, JONES AE, et al: Radionuclide studies in Hodgkin's disease and lymphomas. *Semin Nucl Med* 5: 103-118, 1975
387. RICHMAN SD, BRODEY PA, FRANKEL RS, et al: Breast scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate and  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. *J Nucl Med* 16: 293-299, 1975



388. RICHMAN SD, INGLE JN, LEVENSON SM, et al: Gallium-67 detection of metastatic breast carcinoma. J Nucl Med 16: 560-561, 1975
389. RICHMAN SD, INGLE JN, LEVERSON SM, et al: Usefulness of gallium scintigraphy in primary and metastatic breast carcinoma. J Nucl Med 16: 996-1001, 1975
390. RICHMAN SD, LEVENSON SM, BUNN PA, et al: Gallium-67 accumulation in pulmonary lesions associated with bleomycin toxicity. Cancer 36: 1966-1972, 1975
391. ROBBINS PhJ, SILBERSTEIN EB, FORTMAN DL: <sup>111</sup>In-bleomycin kinetics in mice bearing transplantable tumors of lung, skin and bone. J Nucl Med 15: 273-277, 1974
392. RODRIGUEZ JR, ASTORGA R, CRESPO A, et al: Estudio de los nódulos tiroideos con citrato de <sup>67</sup>Ga. Radiología 16: 649-658, 1974
393. ROCS J, SCHOOT JB: The uptake of gallium-67 in euthyroid patients with multinodular goitre. Acta Med Scand 194: 225-228, 1973
394. ROSE J: Increased salivary gland uptake of <sup>67</sup>Ga-citrate 36 months after radiation therapy. J Nucl Med 18: 495-496, 1977
395. ROSENBERG B, VAN CAMP L, TROSKO JE, et al: Platinum compounds: A new class of potent antitumor agents. Nature 222: 385-386, 1969
396. RYAN J, ISIKOFF M, NAGLE C, et al: The combined use of gallium scanning and ultrasound in the diagnosis of intra-abdominal abscesses. J Nucl Med 17: 545, 1976
397. SAHA GB, SCHELL ET, FARRER PA: Labeling of lymphocytes with <sup>67</sup>Ga, In-111 and Hg-197. J Nucl Med 16: 564, 1975
398. SAHA GB, FARRER PA: A comparative study of tumor uptake and tissue distribution of <sup>67</sup>Ga-citrate, <sup>111</sup>InCl<sub>3</sub>, and <sup>197</sup>HgCl<sub>2</sub>. En "Radiopharmaceuticals", Subramanian G, Rhodes BA, Cooper JF, et al, eds. The Society of Nuclear Medicine, Inc, New York, 1975, pp 435-446
399. SAKURAI S, et al: Diagnosis of malignant tumors using <sup>67</sup>Ga citrate in the field of otorinolaryngology. J Otolaryng Jap 73: 1066, 1970
400. SAKURAI S, et al: Diagnosis of malignant tumor with <sup>67</sup>Ga citrate in the field of otorinolaryngology. J Otolaryngol Jap 74: 260, 1971
401. SANDERS AD, SANDERS RC: The complementary use of B-scan ultrasound and radionuclide imaging techniques. J Nucl Med 18: 205-220, 1977
402. SANZ ESPONERA J, GARCIA PARTIDA: Morfogénesis de las partículas víricas en las mamas lactantes de la ratona C<sub>3</sub>H/he/M. Rev Esp Oncología 17(1): 125-135, 1970
403. SANZ ESPONERA J: Ultraestructura del tumor de Bittner. Rev Esp Oncología 12(2) 163, 1965

404. SANZ ESPONERA J: Ultraestructura de la secrección láctea en la ratona. Rev Esp Oncología 17(2): 31, 1970
405. SAUNDERS MG, TAYLOR DM, TROTT NG: Dosimetry of  $^{67}\text{Ga}$  in man. Brit J Radiol 46: 456-463, 1973
406. SAWAS-DIMOFOULOU CH, ANEZYRIS N, KOUTRAS G, et al: La scintigraphie au gallium-67. Methode diagnostique et de controle de la periode post-therapeutique. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2, IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 657-679
407. SCHERMULY W, BEHREND H, POHLS PH:  $^{67}\text{Ga}$  scanning in sarcoidosis. Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed 122: 54-62, 1975
408. SEPHTON RG, HARRIS AW: Brief communication: Gallium-67 citrate uptake by cultured tumor cells, stimulated by serum transferrin. J Natl Cancer Inst 54: 1263-1266, 1975
409. SERAFINI AN, DUNNING W, CHARYULU K, et al: Concentracion of  $^{111}\text{In}$ -chloride and  $^{67}\text{Ga}$ -chloride in the irradiated rat lymphosarcoma. J Nucl Med 12: 464, 1971
410. SHEALY CN, ARONOW S, BROWNELL GL: Gallium-68 as a scanning agent for intracranial lesions. J Nucl Med 5: 161-167, 1964
411. SHIMSHAK R, KOROBKIN M, HOFFER P, et al: The complementary role of  $^{67}\text{Ga}$  and CT scans for detection of abdominal inflammation. J Nucl Med 18: 636, 1977
412. SIEMSEN JK, SARGENT EN, GREBE SF, et al: Pulmonary concentration of  $^{67}\text{Ga}$  in pneumoconiosis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 120: 815-820, 1974
413. SIEMSEN JK, GREBE SF, SARGENT EM, et al: Gallium-67 scintigraphy of pulmonary disease as a complement of radiography. Radiology 118: 371-375, 1976
414. SILBERSTEIN EB, KORNBLUT A, SHUMRICK DA, et al: Gallium-67 as diagnostic agent for detection of head and neck tumors and lymphoma. Radiology 110: 605-608, 1974
415. SILBERSTEIN EB: Cancer diagnosis: The role of tumor-imaging radiopharmaceuticals. Am J Med 60: 226-237, 1976
416. SILVA J Jr, HARVEY WC: Detection of infections with  $^{67}\text{Ga}$  and scintigraphic imaging. J Infect Dis 130: 125-131, 1974
417. SKROMNE G, LARREA E, ALVAREZ J: Centelleografía de las suprarrenales con DDD-131I. Estudio experimental. Rev Biol Med Nucl 3: 46-53, 1971
418. SKROMNE-KADLUBIK G, ALVAREZ-CERVERA J, CORTES-MARMOLEJO F: Studies of suprarenal scintigraphy in humans using 131I-DDD. J Nucl Med 13: 282, 1972
419. SMALL RC, BENNETT LR: Normal  $^{67}\text{Ga}$  scan. J Nucl Med 12: 394, 1971

420. SMITH EM, CLOUTIER RJ, WATSON EE, et al: Summary of current radiation dose estimates to humans from  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{72}\text{Ga}$ -citrate. MIRD/Dose estimate report n<sup>o</sup> 2. J Nucl Med 14: 755-756, 1973
421. SMITH PHS, TAYLOR DM: Distribution and retention of the antitumor agent  $^{195}\text{mPt}$ -cis-dichlorodiamine platinum (II) in man. J Nucl Med 15: 349-351, 1974
422. SMITH NJ, TEATES CD, EL-MAHDI AM, et al: Value of gallium-67 scanning in the evaluation of head and neck malignancy. Laryngoscope 55: 778-780, 1975
423. SNYDER WS, et al: Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. MIRD Pamphlet 5, J Nucl Med 10 Supplement 3: 5, 1969
424. SODEE DB, CLIFTON D: Selective neoplasm localization with mercury-197 chlormerodrin. En "Scintillation Scanning in Clinical Medicine", Quinn III JL, ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1964, p 114
425. SODEE DB: Chlormerodrin in the localization of extracranial tumours. En "Radioactive Isotopes in the Localization of Tumours", McCready VR et al, eds. William Heinemann Medical Books Ltd, 1969, pp 92-94
426. SPIES SM, MEYERS SN, BARRESI V, et al: A case of myocardial abscess evaluated by radionuclide techniques: Case report. J Nucl Med 18: 1089-1090, 1977
427. STAHIY TL, SHOOP JD: Plague and the gallium scan: Case report. J Nucl Med 16: 1031-1032, 1975
428. STEINBACH JJ: Abnormal  $^{67}\text{Ga}$ -citrate scan of the abdomen in tuberculous peritonitis: Case report. J Nucl Med 17: 272-273, 1976
429. STOLZENBERG J: Uptake of  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine by hepatoma. J Nucl Med 13: 565, 1972
430. STRAN JA, KLUBES P, HART MM: Distribution of anticancer agents in spontaneous animal tumors. Distribution of gallium in canine lymphosarcoma. J Natl Cancer Inst 55: 199-202, 1975
431. SUZUKI T, HONJO I, HAMAMOTO K, et al: Positive scintiphotography of cancer of the liver with  $\text{Ga}^{67}$  citrate. Amer J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 113: 92-103, 1971
432. SWARTZENDRUBER DC, NELSON B, HAYES RL: Subcellular localization of gallium-67 by high resolution radioautography. J Cell Biol 47: 2072-2082, 1970
433. SWARTZENDRUBER DC, BYRD BL, HAYES RL, et al: Preferential localization of gallium-67 citrate in tissues of leukemic mice. J Nat Cancer Inst 44: 695-699, 1970

434. SWARTZENDRUBER DC, NELSON B, HAYES RL: Gallium-67 localization in lysosomal-like granules of leukaemic and non-leukaemic murine tissues. *J Natl Cancer Inst* 46: 941-952, 1971
435. SWARTZENDRUBER DC, HUBNER KF: Effect of external whole-body X-irradiation on gallium-67 retention in mouse tissues. *Radiation Research* 55 457-468, 1973
436. SYLVESTER DJ, THAKUR ML: Cyclotron production of carrier-free gallium-67. *Int J Appl Radiat Isot* 21: 630-631, 1970
437. TAKAKI H: On the application of  $^{131}\text{I}$ -antifibrinogen to the diagnosis of malignant tumors. *Nippon Acta Radiologica* 26: 1281, 1967
438. TAKEDA S, UCHIDA T, MATSUZAWA T: A comparative study on lysosomal accumulation of gallium-67 and indium-111 in Morris hepatoma. *J Nucl Med* 18: 835-839, 1977
439. TAYLOR DM: Radiopharmaceuticals for tumour localization. En "Radioactive Isotopes in the Localization of Tumours", McCready VR, Taylor DM, Trott NG, et al, eds. William Heinemann Medical Books Ltd, 1969, pp 73-79
440. TAYLOR DM, JONES JD, ROBINS AB: Metabolism of platinum  $^{14}\text{C}$ -ethylendiamine-dichloride in the rat. *Biochem Pharmacol* 22: 833-839, 1973
441. TAYLOR RD, ANDERSON PM, WINSTON MA, et al: Diagnosis of hepatic hemangioma using multiple-radionuclide and ultrasound techniques. *J Nucl Med* 17: 362-364, 1976
442. TAYLOR A Jr, RAMSDELL JW, ALAZRAKI NP, et al: Efficacy of multiorgan in the staging of epidermoid and adenocarcinoma of the lung. *J Nucl Med* 17: 529-530, 1976
443. TAYLOR A Jr, HAGAN P, ALAZRAKI N, et al: Tissue distribution of  $^{203}\text{Pb}$ -acetate: Comparison with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate as an abscess-localizing agent. *J Nucl Med* 17: 800-804, 1976
444. TAYLOR A, MULLEN S, CHAFETZ N, et al: The source of fecal gallium-67 in rats. *J Nucl Med* 18: 621, 1977
445. TEATES CD, HUNTER JG Jr: Gallium scanning as a screening test for inflammatory lesions. *Radiology* 116: 383-387, 1975
446. TEDESCO FJ, COLEMAN RE, SEGAL BA: Gallium citrate Ga-67 accumulation in pseudomembranous colitis. *JAMA* 235: 59-60, 1976
447. TOBIN RE, SCHNEIDER PB: Uptake of  $^{67}\text{Ga}$  in the lactating breast and its persistence in milk: Case report. *J Nucl Med* 17: 1055-1056, 1976
448. TORIZUKA K, HAMAMOTO K, MUKAI T, et al: Studies on the digital computer of the radioisotope image through the scinticamera. *Nippon Acta Radiol* 31: 119-132, 1971

449. TORIZUKA K, ITOH H, ISHII Y, et al: Radionuclide studies on bronchogenic carcinoma of the hilum. J Nucl Med 16: 576, 1975
450. TRAPP P, SIESLAC R, GOEFFERT H, et al: Esfahrungen uber die galliumszintigraphie in einer tumorklinik. Strahlentherapie 142: 539-545, 1971
451. TSAN M, CHEN NY, SCHEFFEL U, et al: Mechanism of gallium localization in inflammatory lesions. J Nucl Med 18: 619, 1977
452. TURNER DA, PINSKY SM, GOTTSCHALK A: The use of  $^{67}\text{Ga}$  scanning in the staging of Hodgkin's disease. Radiology 103, 97-101, 1972
453. TURNER DA, GOTTSCHALK A, HOFFER PB, et al: Gallium-67 scanning in the staging of Hodgkin's disease. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2. IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 615-630
454. TYNDALL RL, CHASKES SJ, CARLTON JE, et al: Gallium-67 distribution in pregnant mammals. J Exp Zool 195: 417-423, 1976
455. UMEZAWA H, ISHIZUKA M, HORI S, et al: The distribution of  $^3\text{H}$ -bleomycin in mouse tissue. J Antibiot 21: 638-642, 1968
456. UMEZAWA H, TAKEUCHI T, HORI S, et al: Studies on the mechanism of antitumor effect of bleomycin on squamous cell carcinoma. J Antibiot 25: 409-420, 1972
457. VAIDYA SG, CHAUDHRI MA, MORRISON R, et al: Localization of gallium-67 in malignant neoplasms. Lancet 2: 911-914, 1970
458. VAN DER SCHOOT JB, GROEN AS, DE JONG J: Gallium-67 scintigraphy in lung diseases. Thorax 27: 543-546, 1972
459. VAN DER SCHOOT JB: Gallium 67, its tumor affinity and tumor specificity. Radiol Clin Biol 41: 371-377, 1972
460. VAN DER SCHOOT JB: Tumor scintigraphy with  $^{67}\text{Ga}$ . Folia Med Neerl 15: 148-154, 1972
461. VAN DER SCHOOT JB, VAN MARLE-VAN DER GOOT M, GROEN AS, et al: Gallium-67 scintigraphy in benign lung diseases. En "Medical Radioisotope Scintigraphy", vol 2. IAEA Symposium Monte Carlo 1972. Vienna, IAEA, 1973, pp 633-640
462. VAN HEERDEN PDR, KLOPPER JF, SCHOONES R, et al: Bone scanning with gallium ( $^{67}\text{Ga}$ ) citrate and fluorine-18 in carcinoma of the prostate. S Afr Med J 47: 2449-2451, 1973
463. VANDOR FC, SZEKULESZ A, SZABO I: Double scanning in the diagnosis of lung tumours. Nucl Med (Stuttg) 11: 45, 1972
464. WALLNER RJ, CROLL MN, BRADY LW:  $^{67}\text{Ga}$  localization in acute cerebral infarction. J Nucl Med 15: 308-309, 1974

465. WASHBURN LC, COFFEY JL, WATSON EE, et al: Radiation dosimetry of some <sup>11</sup>C-labeled amino acid radiopharmaceuticals. En "Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium", Cloutier RJ, Coffey JL, Snyder WS, et al, eds. Rockville, Maryland, US. Dept of HEW, Bureau of Radiological Health, 1976, pp 441-451
466. WATANABE K, KAWAHIVA K, KAMOI I, et al: Clinical evaluation of <sup>57</sup>Co-bleomycin as tumor localizing radiopharmaceutical: Its comparison with <sup>67</sup>Ga-citrate. En "Proceedings of the First World Congress of Nuclear Medicine", Tokyo, 1974, p 937
467. WATSON EE, CLOUTIER RJ, GIBBS WD: Whole-body retention of <sup>67</sup>Ga-citrate. J Nucl Med 14: 840-842, 1973
468. WAXMAN AD, LEE G, WOLSTEIN R, et al: Differential diagnosis of brain lesions by gallium scanning. J Nucl Med 14: 903-906, 1973
469. WAXMAN AD, SIEMSEN JK, LEE GC, et al: Reliability of gallium brain scanning in detection and differentiation of central nervous system lesions. Radiology 116: 675-678, 1975
470. WAXMAN AD, KAWADA T, SIEMSEN JK, et al: Are all gallium citrate preparations the same? Radiology 117: 647-648, 1975
471. WAXMAN AD, SIEMSEN JK: Gallium gallbladder scanning in cholecystitis. J Nucl Med 16: 148-150, 1975
472. WAXMAN AD, SIEMSEN JK: Gallium scanning of cranial and intracranial infections. J Nucl Med 16: 580, 1975
473. WAXMAN AD, SIEMSEN JK: Gallium scanning in cerebral and cranial infections. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 127: 309-314, 1976
474. WAXMAN AD, BELDON JR, RICHLI WR, et al: Steroid induced suppression of gallium uptake in tumors of the cerebral nervous system. J Nucl Med 18: 617, 1977
475. WAXMAN AD, SIEMSEN JK, SINGER F: Gallium scanning in Paget's disease of bone: A superior parameter in following the response to calcitonin therapy. J Nucl Med 18: 621-622, 1977
476. WAXMAN AD, APUZZO MJ, SIEMSEN JK: A method for evaluating intracranial tumor removal immediately following craniotomy. J Nucl Med 18: 631, 1977
477. WEGST AV, ROBINSON RG, RILEY RL: Transplacental transfer of Ga-67. J Nucl Med 16: 581, 1975
478. WEINSTEIN MB, MIALE A Jr: Total body scanning for cancer in the liver: Failure with <sup>67</sup>gallium and <sup>111</sup>indium. J Nucl Med 15: 544, 1974
479. WELLINGS CR, DE OME KB, PITEKKA D: Electron microscopy of milk secretion in the mammary gland of the C3H/101 mouse; cytomorphology of the prelactating and the lactating gland. J Nat Cancer Inst 25: 393, 1960

480. WELLINGS CR, GRUMBAUM J: Electron microscopy of milk secretion in the mammary gland of the C3H/crge mouse. II. Identification of fat and protein particles in milk and in tissues. J Nat Cancer Inst 25: 423, 1960
481. WELLINGS CR, COOPER D, RIVERA EM: Electron microscopy of induced secretion in organ cultures of mammary tissues of the C3H/crge mouse. J Nat Cancer Inst 36: 657, 1966
482. WINCHELL HS, SANCHEZ PD, WATANABE CU, et al: Visualization of tumours in humans using  $^{67}\text{Ga}$  citrate and the Anger whole body scanner, scintillation camera and tomographic scanner. J Nucl Med 11: 459-466, 1970
483. WINCHELL HS: Mechanisms for localization of radiopharmaceuticals in neoplasms. Sem Nucl Med 6: 371-378, 1976
484. WISEMAN J, STRAUSS HW, PITT B, et al: Gallium-67 citrate for heart scanning in bacterial endocarditis. J Nucl Med 14: 644, 1973
485. WISEMAN J, ROULHAU J, RIGO P, et al: Gallium-67 myocardial imaging for the detection of bacterial endocarditis. Radiology 120: 135-138, 1976
486. WOLF R: Lymph node scanning - rapporteur report. En "Radioactive Isotopes in the Localization of Tumours", McCready VR, Taylor DM, Trott NG, et al, eds. William Heinemann Medical Books, Ltd, 1969, pp 138-142
487. WOLF W, MANAKA RC, INCALLS RB: Radiopharmaceuticals in clinical pharmacology:  $^{195}\text{mPt}$ -cis-diamine dichloroplatinum (II). En "New Developements in Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds", Vienna, IAEA, 1973, pp 205-220
488. YEATES NG, SCARCHILLI J, VESCIO PD, et al: Leucocyte labeling for abscess detection. J Nucl Med 16: 582, 1975
489. YEH EL: Simple way to widwn the spectrometer window in the Ohio-Nuclear scanner for  $^{67}\text{Ga}$  scanning. J Nucl Med 14: 361, 1973
490. YEH EL: Extraosseous tumor uptake of  $^{85}\text{Sr}$  and  $^{67}\text{Ga}$ . J Nucl Med 15: 361-362, 1974
491. ZEMAN R, RYERSON T: The value of bowel preparation in gallium-67 citrate scanning. J Nucl Med 17: 559, 1976
492. ZEMAN RK, RYERSON TW: The value of bowel preparation in Ga-67 citrate scanning: Concise communication. J Nucl Med 18: 886-889, 1977
493. ZWEIMAN FG, HOLMAN BL, O'KEEFE A, et al: Selective uptake of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  complexes and  $^{67}\text{Ga}$  in acutely infarcted myocardium. J Nucl Med 16: 975-979, 1975

## BIBLIOGRAFIA (ANEXO)

- 494. GAGINELLA TS, PHILLIPS SF: Ricinoleic acid (castor oil) alters intestinal surface structure. A scanning electron-microscopic study. Mayo Clin Proc 51: 6-12, 1976
- 495. REYNELL PC, SPRAY GH: Chemical gastroenteritis in the rat. Gastroenterology 34: 867-873, 1958
- 496. WOESSNER JF: The physiology of the uterus and mammary gland. En "Lysosomes in Biology and Pathology", vol 1, Dingle JT, Fell HB, eds., New York, John Wiley & Sons, 1969, pp 299-329



## 9. TABLAS

## RADIOFARMACOS PRINCIPALMENTE USADOS EN DIAGNOSTICO POSITIVO DE TUMORES

Núclido	Agente
$^{131}\text{I}$ ( $^{125}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$ )	Seroalbúmina yodada Macroagregados de seroalbúmina yodada Fibrinógeno yodado Antifibrinógeno yodado Synkol yodado* Synkavit yodado** 19-yodo-colesterol 7-yodo-cloroquina Diyodo-DDD*** Anticarcinógeno embrionario yodado
$^{75}\text{Se}$	Seleniometionina Selenita
$^{197}\text{Hg}$ ( $^{203}\text{Hg}$ )	Clormerodrín Cloruro Bleomicina
$^{111}\text{In}$	Citrato Cloruro EDTA Lactato Acetato 8-OH-quinoleína 8-3H-quinoleína Bleomicina
$^{67}\text{Ga}$	Citrato Cloruro
$^{57}\text{Co}$	Bleomicina

## RADIOFARMACOS PRINCIPALMENTE USADOS EN DIAGNOSTICO POSITIVO DE TUMORES

Núclido	Agente
$^{65}\text{Zn}$	Bleomicina
$^{169}\text{Yb}$	Citrato
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Bleomicina
$^{64}\text{Cu}$	Bleomicina
$^{195\text{m}}\text{Pt}$	Cis-DDP****
$^{11}\text{C}$	Ac. aminoyodopentanocarboxílico
$^{32}\text{P}$	Fosfato
$^3\text{H}$	Synkavit Bleomicina
$^{14}\text{C}$	Colesterol

\* 6-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona yodada

\*\* 6-yodo-2-metil-1,4-naftalendiol difosfato

\*\*\* 1,1-(p-yodofenil)-2,2-dicloroetano

\*\*\*\* cis-dicloro-diamino-platino

TABLA I

(Hoja 2)

## PRINCIPALES ISOTOPOS RADIATIVOS DEL GALIO

Núclido	T 1/2 físico*	k**	Forma de desintegración
$^{66}\text{Ga}$	9,3 h	$0,07372 \text{ h}^{-1}$	Captura de electrones y beta positiva
$^{67}\text{Ga}$	78,0 h	$0,00885 \text{ h}^{-1}$	Captura de electrones
$^{68}\text{Ga}$	1,1 h	$0,60790 \text{ h}^{-1}$	Captura de electrones y beta positiva
$^{72}\text{Ga}$	14,1 h	$0,04915 \text{ h}^{-1}$	Beta negativa

\* Período de semidesintegración

\*\* Constante de desintegración

TABLA II

GALIO 67	
Energías principales (keV)	Desintegraciones (%)
93	40
184	24
296	22
388	7

BRUCER, M: "Trilinear Chart of the Nuclides", Mallinckrodt Chemical Works, ed. St. Louis, 1968

TABLA III

ESTIMACION DE LA DOSIS ABSORBIDA DESPUES DE LA INYECCION INTRAVENOSA DE CITRATO DE <sup>67</sup> Ga		
Organo	rad /mCi mGy/MBq (10 <sup>-2</sup> )*	
Tracto gastrointestinal		
Estómago	0,22	*5,94
Intestino delgado	0,36	*9,72
Porción superior intestino grueso	0,56	*15,13
Porción inferior intestino grueso	0,90	*24,32
Gonadas		
Ovarios	0,28	*7,56
Testículos	0,24	*6,48
Riñones	0,41	*11,08
Hígado	0,46	*12,43
Médula ósea	0,58	*15,67
Esqueleto	0,44	*11,89
Bazo	0,53	*14,32
Cuerpo total	0,26	*7,02

MIRD / DOSE ESTIMATE REPORT N°2, Summary of current radiation dose estimates to humans from  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{72}\text{Ga}$  citrate. J Nucl Med 14: 755, 1973

TABLA IV

DOSIS ABSORBIDA POR DIFERENTES ORGANOS				
Organo	Dosis absorbida		rad/mCi *mGy/MBq ( $10^{-2}$ )	
	Distribución irregular		Distribución homogénea	
Cuerpo total	0,25	*6,75	0,32	*8,64
Utero	0,19	*5,13	0,41	*11,08
Esqueleto total	0,82	*22,16	0,37	*10,00
Riñones	0,90	*24,32	0,36	*9,72
Bazo	1,28	*34,59	0,34	*9,18
Hígado	1,33	*35,94	0,37	*10,00

LANGHAMMER H, GLAUBITT G, GREBE SF, et al:  $^{67}\text{Ga}$  for tumor scanning. J Nucl Med 13: 25-30, 1972

TABLA V

## CASUISTICA

## 1. ENFERMEDADES MALIGNAS CON DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO : 423

1.1. Primitivas : 368

## 1.1.1. Tumores de glándulas exo y endocrinas y de superficies epiteliales : 262

## - Glándulas salivales : 11

Carcinoma mucoepidermoide de parótida .....	8
Carcinoma adenoide quístico de parótida .....	3

## - Seno maxilar y cavidad oral : 20

Carcinoma epidermoide de seno maxilar .....	1
Carcinoma epidermoide porción móvil de la lengua .	9
Carcinoma epidermoide del suelo de la boca .....	5
Carcinoma epidermoide de encía inferior .....	4
Carcinoma adenoide quístico de encía superior ....	1

## - Orofaringe : 14

Carcinoma epidermoide de paladar blando .....	3
Carcinoma epidermoide de amígdala .....	4
Carcinoma epidermoide de base de lengua .....	6
Carcinoma epidermoide de epiglotis .....	1

## - Esófago, estómago e intestino : 70

Carcinoma epidermoide de esófago .....	12
Adenocarcinoma de estómago .....	21
Adenocarcinoma de íleon .....	1
Carcinoide de íleon .....	2
Adenocarcinoma de ciego .....	2
Adenocarcinoma de colon .....	16
Adenocarcinoma de sigma .....	4
Adenocarcinoma de recto .....	9
Carcinoma epidermoide de ano .....	3

## - Hígado: 4

Carcinoma de células hepáticas .....	3
Carcinoma colangiocelular .....	1



## CASUISTICA

## - Vías respiratorias : 77

Carcinoma epidermoide de fosas nasales .....	2
Carcinoma anaplástico de fosas nasales .....	1
Carcinoma epidermoide de laringe .....	6
Carcinoma epidermoide de pulmón .....	48
Adenocarcinoma de pulmón .....	8
Carcinoma indiferenciado de pulmón .....	12

## - Mama : 12

Adenocarcinoma .....	8
Carcinoma medular .....	4

## - Aparato genital femenino : 26

Cistoadenocarcinoma de ovario .....	2
Adenocarcinoma de endometrio .....	5
Carcinoma epidermoide de cérvix .....	11
Adenocarcinoma de cérvix .....	3
Carcinoma epidermoide de vagina .....	2
Carcinoma de células escamosas de vulva .....	3

## - Aparato genital masculino : 6

Seminoma .....	2
Carcinoma embrionario de testículo .....	1
Adenocarcinoma de próstata .....	3

## - Aparato urinario : 8

Adenocarcinoma papilífero de riñón .....	1
Carcinoma renal de células claras .....	2
Nefroblastoma .....	3
Carcinoma vesical de células de transición .....	2

## - Tiroides : 14

Adenocarcinoma papilífero .....	8
Adenocarcinoma folicular .....	4
Carcinoma de células gigantes .....	2

## CASUISTICA

## 1.1.2. Tumores del tejido nervioso : 12

## - Células nerviosas : 1

Neuroblastoma de suprarrenal .....	1
------------------------------------	---

## - Glía : 11

Glioblastoma multiforme .....	7
-------------------------------	---

Meduloblastoma .....	4
----------------------	---

## 1.1.3. Tumores mesenquimales : 38

## - Tejido fibroso : 8

Dermatofibrosarcoma protuberante de escápula .....	1
--	---

Fibrosarcoma de cuello .....	2
------------------------------	---

Fibrosarcoma de maxilar inferior .....	1
--	---

Fibrosarcoma de pulmón .....	1
------------------------------	---

Neurofibrosarcoma de cuello .....	1
-----------------------------------	---

Sarcoma indiferenciado de cuello .....	1
--	---

Sarcoma alveolar de costilla .....	1
------------------------------------	---

## - Tejido adiposo : 2

Liposarcoma de brazo .....	1
----------------------------	---

Liposarcoma de muslo .....	1
----------------------------	---

## - Tejido muscular : 3

Leiomiomasarcoma de estómago .....	1
------------------------------------	---

Leiomiomasarcoma de endometrio .....	2
--------------------------------------	---

## - Tejidos del esqueleto (huesos, cartílago) : 25

Osteosarcoma de fémur .....	7
-----------------------------	---

Osteosarcoma de tibia .....	4
-----------------------------	---

Sarcoma de Ewing de fémur .....	3
---------------------------------	---

Sarcoma de Ewing de tibia .....	4
---------------------------------	---

Condrosarcoma de escápula .....	2
---------------------------------	---

Condrosarcoma de húmero .....	2
-------------------------------	---

Condrosarcoma de fémur .....	2
------------------------------	---

Condrosarcoma de tibia .....	1
------------------------------	---

## CASUISTICA

## 1.1.4. Tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides : 56

## - Tejido linfoide : 4

Linfoma giganto-folicular de cuello .....	1
Linfosarcoma de maxilar superior .....	1
Linfosarcoma de estómago .....	1
Linfosarcoma de íleon .....	1

## - Tejido reticular y células plasmáticas : 52

Mieloma múltiple .....	14
Mieloma de húmero .....	1
Mieloma de ilíaco .....	1
Reticulosarcoma de maxilar superior .....	1
Reticulosarcoma de cuello .....	1
Reticulosarcoma de clavícula .....	1
Reticulosarcoma de mediastino .....	1
Reticulosarcoma de bazo .....	1
Reticulosarcoma abdominal .....	3
Reticulosarcoma de fémur .....	2
Enfermedad de Hodgkin : 26	
Predominio linfocítico .....	4
Esclerosis nodular .....	10
Celularidad mixta .....	9
Deplección linfocítica .....	3

1.2. Recidivas : 15.

Epidermoide de seno maxilar .....	1
Epidermoide de porción móvil de la lengua .....	2
Epidermoide del suelo de la boca .....	1
Mucoepidermoide de parótida .....	2
Epidermoide de fosas nasales .....	1
Carcinoma medular de mama .....	1
Adenocarcinoma papilífero de tiroides .....	2
Carcinoma de células gigantes de tiroides .....	1
Linfosarcoma de parótida .....	1
Reticulosarcoma de maxilar superior .....	1
Ganglios cervicales en enfermedad de Hodgkin .....	2

## CASUISTICA

### 1.3. Secundarias (metástasis) : 40

Cervicales de mucoepidermoide de parótida .....	1
Cervicales de epidermoide de suelo de boca .....	3
Femoral de epidermoide de paladar blando .....	1
Cervicales de epidermoide de base de lengua .....	2
Cervicales de epidermoide de cavum .....	2
Fosa ilíaca de adenocarcinoma de estómago .....	1
Hepáticas de adenocarcinoma de estómago .....	2
Submandibular de epidermoide de lengua .....	1
Hepáticas de epidermoide de pulmón .....	1
Vertebrales de epidermoide de pulmón .....	2
Cerebral de adenocarcinoma de mama .....	1
Craneales de adenocarcinoma de mama .....	2
Vertebral y costal de adenocarcinoma de mama .....	1
Vertebrales de adenocarcinoma de mama .....	1
Pulmonares de seminoma .....	2
Peritoneales de seminoma .....	1
Abdominal de adenocarcinoma papilífero renal .....	1
Húmero de carcinoma renal de células claras .....	1
Vertebrales de carcinoma renal de células claras ..	1
Pélvica de carcinoma renal de células claras .....	1
Vertebrales de células de transición de vejiga ...	1
Maxilar superior de adenoca. folicular tiroideo ..	1
Vertebrales de adenocarcinoma folicular tiroideo ..	1
Supraclavicular de melanoma dorso del cuello .....	1
Tibial de neuroblastoma suprarrenal .....	1
Pulmonares de osteosarcoma de fémur .....	2
Craneales de sarcoma de Ewing de fémur .....	1
Malar de sarcoma de Ewing de tibia .....	1
Cervicales de epidermoide de origen desconocido ..	2
Supraclavicular de epidermoide origen desconocido	1

### 2. ENFERMEDADES MALIGNAS SIN DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO : 33

Tumoración pulmonar .....	18
Tumoración de base de lengua .....	2
Tumoración de estómago .....	3
Tumoración de colon .....	2
Tumoración de útero .....	1
Tumoración cerebral .....	6
Tumor de tronco cerebral .....	1

## CASUISTICA

## 3. ENFERMEDADES BENIGNAS : 68

3.1. Tumores : 30

## 3.1.1. Tumores de glándulas exo y endocrinas y de superficies epiteliales : 15

Cistoadenoma linfomatoso papilífero de parótida ..	3
Poliposis adenomatosa gástrica .....	1
Poliposis adenomatosa intestinal .....	2
Adenoma de mama .....	4
Adenoma coloide tiroideo .....	5

## 3.1.2. Tumores del tejido nervioso : 3

Meningioma .....	3
------------------	---

## 3.1.3. Tumores mesenquimales : 10

Fibroma de útero .....	2
Lipoma de brazo .....	1
Lipoma de pared abdominal .....	1
Leiomioma gástrico .....	1
Osteoma .....	5

## 3.1.4. Tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides : 2

Quiste linfoepitelial submandibular .....	1
Timoma linfoepitelial .....	1

3.2. Afecciones no tumorales : 38

Osteítis deformante .....	8
Quiste hidatídico hepático .....	9
Quiste hidatídico pulmonar .....	3
Cirrosis hepática .....	6
Tuberculosis pulmonar .....	3
Sarcoidosis .....	2
Aspergilosis .....	1
Absceso pulmonar .....	3
Absceso perirrenal .....	1
Absceso intestinal .....	1
Quiste pericárdico .....	1

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN PATAS BLANCAS MACHOS CONTROL

% DOSIS / ORGANO CORPORAL	100 $\mu\text{Ci}$ (3,7 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.						
	1	2	3	4	5	6	7
Peso en gramos	360	370	410	250	350	325	300
Glándulas salivales	0,11	0,09	0,08	0,12	0,10	0,08	0,07
Esófago	0,02	0,02	0,04	0,04	0,02	0,03	0,01
Estómago e intestinos	9,07	10,66	6,66	4,96	4,35	3,72	3,42
Hígado	7,18	10,23	8,21	7,52	7,12	7,36	5,72
Bazo	0,91	1,23	1,02	1,06	1,28	1,56	1,91
Tráquea	0,03	0,07	0,08	0,08	0,09	0,08	0,06
Pulmones	0,37	0,42	0,38	0,22	0,39	0,32	0,24
Corazón	0,15	0,16	0,09	0,15	0,09	0,12	0,12
Riñones	1,86	1,96	1,62	1,44	1,47	1,72	1,22
Sistema nervioso central	0,03	0,05	0,02	0,06	0,05	0,04	0,03
Fémur	1,25	0,87	0,83	1,02	0,84	0,88	0,89
Músculo estriado (psoas)	0,19	0,22	0,12	0,17	0,13	0,20	0,28
Diafragma	0,06	0,07	0,04	0,09	0,06	0,04	0,05
Timo	0,19	0,16	0,14	0,22	0,12	0,17	0,19
Tiroides	0,32	0,43	0,32	0,36	0,20	0,41	0,39
Testículos	0,96	1,03	0,93	0,54	0,89	1,08	0,91
Suprarrenales	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01
Sangre (1 ml)	0,12	0,12	0,08	0,08	0,03	0,02	0,02
Tiempo de sacrificio (horas)	43	48	68	69	144	144	168

TABLA VII

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATAS BLANCAS MACHOS CONTROL

## ANALISIS ESTADISTICO

% DOSIS / ORGANO CORPORAL		100 $\mu\text{Ci}$ (3,7 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
Glándulas salivales	0,093	0,018	0,007	0,017	0,110	0,076
Esófago	0,026	0,011	0,004	0,010	0,036	0,016
Estómago e intestinos	6,120	2,803	1,059	2,595	8,715	3,525
Hígado	7,620	1,372	0,519	1,272	8,892	6,348
Bazo	1,281	0,349	0,132	0,323	1,604	0,958
Tráquea	0,070	0,020	0,008	0,020	0,090	0,050
Pulmones	0,334	0,077	0,029	0,071	0,405	0,263
Corazón	0,126	0,029	0,011	0,027	0,153	0,099
Riñones	1,624	0,262	0,099	0,243	1,867	1,381
Sistema nervioso central	0,040	0,014	0,005	0,012	0,052	0,028
Fémur	0,940	0,150	0,057	0,140	1,080	0,800
Músculo estriado (psoas)	0,187	0,055	0,021	0,051	0,238	0,136
Diafragma	0,059	0,018	0,007	0,017	0,076	0,042
Tímo	0,170	0,034	0,013	0,032	0,202	0,138
Tiroides	0,347	0,077	0,029	0,071	0,418	0,276
Testículos	0,906	0,175	0,066	0,162	1,068	0,744
Suprarrenales	0,013	0,005	0,002	0,005	0,018	0,008
Sangre (1 ml)	0,067	0,044	0,017	0,042	0,109	0,025

Número de casos = 7

\*  $\pm$  Desviación standard\*\*  $\pm$  Error típico de la media\*\*\*  $\pm$  Amplitud del semintervalo de confianza

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATAS BLANCAS MACHOS CONTROL

% DOSIS / GRAMO ORGANO	100 $\mu\text{Ci}$ (3,7 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.						
	1	2	3	4	5	6	7
Peso en gramos	360	370	410	250	350	325	300
Glándulas salivales	0,57	0,59	0,58	0,61	0,60	0,60	0,59
Esófago	0,12	0,10	0,11	0,12	0,12	0,09	0,10
Estómago e intestinos	0,34	0,33	0,17	0,17	0,21	0,09	0,11
Hígado	0,90	0,88	0,67	0,80	0,61	0,72	0,57
Bazo	1,54	1,78	1,32	1,90	1,92	2,80	2,98
Tráquea	0,29	0,25	0,24	0,26	0,24	0,28	0,20
Pulmones	0,21	0,19	0,21	0,19	0,21	0,16	0,16
Corazón	0,11	0,15	0,12	0,13	0,11	0,12	0,12
Riñones	0,77	0,82	0,65	0,77	0,57	0,80	0,59
Sistema nervioso central	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05
Fémur	0,73	0,75	0,74	0,70	0,64	0,72	0,77
Músculo estriado (psoas)	0,12	0,10	0,11	0,09	0,10	0,12	0,12
Diafragma	0,10	0,07	0,09	0,08	0,06	0,08	0,07
Timo	0,24	0,28	0,26	0,32	0,20	0,30	0,34
Tiroides	0,55	0,59	0,58	0,65	0,46	0,72	0,77
Testículos	0,21	0,25	0,19	0,24	0,17	0,28	0,22
Suprarrenales	0,04	0,05	0,05	0,05	0,07	0,05	0,06
Tiempo de sacrificio (horas)	43	48	68	69	144	144	168

TABLA IX



DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATAS BLANCAS MACHOS CONTROL

## ANALISIS ESTADISTICO

% DOSIS / GRAMO ORGANO	100 $\mu\text{Ci}$ (3,7 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.					
	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
Glándulas salivales	0,591	0,013	0,005	0,012	0,603	0,579
Esófago	0,109	0,012	0,005	0,012	0,121	0,097
Estómago e intestinos	0,203	0,099	0,037	0,091	0,294	0,112
Hígado	0,736	0,129	0,049	0,120	0,856	0,616
Bazo	2,034	0,623	0,235	0,576	2,610	1,458
Tráquea	0,251	0,030	0,011	0,027	0,278	0,224
Pulmones	0,190	0,022	0,008	0,020	0,210	0,170
Corazón	0,123	0,014	0,005	0,012	0,135	0,111
Riñones	0,710	0,104	0,039	0,096	0,806	0,614
Sistema nervioso central	0,046	0,005	0,002	0,005	0,051	0,041
Fémur	0,721	0,042	0,016	0,039	0,760	0,682
Músculo estriado (psoas)	0,109	0,012	0,005	0,012	0,121	0,097
Diafragma	0,079	0,013	0,005	0,012	0,091	0,067
Timo	0,277	0,048	0,018	0,044	0,321	0,233
Tiroides	0,617	0,105	0,040	0,098	0,715	0,519
Testículos	0,223	0,037	0,014	0,034	0,257	0,189
Suprarrenales	0,053	0,010	0,004	0,010	0,063	0,043
Número de casos = 7						

\*  $\pm$  Desviación standard\*\*  $\pm$  Error típico de la media\*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

TABLA X

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  MACHOS CONTROL

% DOSIS / ORGANO CORPORAL		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Peso en gramos		35	35	35	35	35	28	33	35
Esófago		0,06	0,05	0,04	0,03	0,04	0,03	0,05	0,03
Estómago e intestinos		5,86	5,95	8,02	7,34	4,08	3,44	4,84	3,53
Hígado		8,41	8,90	16,88	13,85	8,31	9,35	14,15	8,54
Bazo		0,66	0,62	1,12	0,63	0,51	0,50	0,67	0,50
Tráquea		0,09	0,07	0,07	0,06	0,06	0,04	0,09	0,04
Pulmones		0,38	0,30	0,47	0,29	0,27	0,23	0,41	0,25
Corazón		0,25	0,24	0,28	0,18	0,24	0,15	0,17	0,16
Riñones y suprarrenales		3,02	3,05	3,81	2,66	2,13	1,75	3,24	1,63
Fémur		0,95	0,90	0,90	0,70	0,89	0,66	0,56	0,57
Músculo estriado (psoas)		0,14	0,14	0,15	0,12	0,11	0,08	0,10	0,12
Diafragma		0,10	0,12	0,08	0,08	0,09	0,11	0,06	0,08
Tiroides		0,84	1,60	2,79	1,26	1,24	1,04	1,50	1,15
Testículos		0,25	0,31	0,33	0,23	0,24	0,21	0,28	0,24
Sangre				0,67	0,32			0,13	
Tiempo de sacrificio (horas)		46	68	90	113	120	144	164	187

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  MACHOS CONTROL

% DOSIS / ORGANO CORPORAL		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.							
		9	10	11	12	13	14	15	16
Peso en gramos		35	38	37	30	30	32	35	35
Esófago		0,04	0,03	0,03	0,04	0,05	0,04	0,02	0,02
Estómago e intestinos		2,74	2,80	3,21	1,62	1,74	2,27	2,41	2,48
Hígado		9,67	11,33	12,17	11,05	15,96	16,62	12,63	10,45
Bazo		0,51	0,61	1,35	0,69	1,49	1,17	1,42	1,00
Tráquea		0,03	0,07	0,08	0,05	0,06	0,08	0,03	0,03
Pulmones		0,27	0,23	0,33	0,32	0,46	0,48	0,24	0,38
Corazón		0,18	0,20	0,26	0,18	0,22	0,27	0,19	0,15
Riñones y suprarrenales		1,62	2,00	1,60	1,72	2,68	2,48	1,66	1,33
Fémur		0,59	0,99	0,69	0,53	0,50	0,58	0,54	0,72
Músculo estriado (psoas)		0,10	0,08	0,12	0,12	0,13	0,10	0,13	0,09
Diafragma		0,08	0,07	0,09	0,07	0,09	0,07	0,06	0,06
Tiroides		1,30	1,39	1,61	1,48	1,31	1,37	1,42	1,00
Testículos		0,23	0,27	0,33	0,26	0,32	0,32	0,25	0,21
Sangre					0,11	0,11	0,07		
Tiempo de sacrificio (horas)		210	216	234	260	283	306	312	333

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  MACHOS CONTROL

## ANALISIS ESTADISTICO

% DOSIS/ORGANO CORPORAL		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
Esófago	0,038	0,011	0,003	0,006	0,044	0,032
Estómago e intestinos	3,896	1,965	0,491	1,046	4,942	2,850
Hígado	11,767	2,975	0,744	1,585	13,352	10,182
Bazo	0,841	0,357	0,089	0,190	1,031	0,651
Tráquea	0,059	0,021	0,005	0,011	0,070	0,048
Pulmones	0,332	0,067	0,017	0,036	0,368	0,296
Corazón	0,208	0,044	0,011	0,023	0,231	0,185
Riñones y suprarrenales	2,274	0,733	0,183	0,390	2,664	1,884
Fémur	0,704	0,168	0,042	0,089	0,793	0,615
Músculo estriado (psoas)	0,114	0,021	0,005	0,011	0,125	0,103
Diafragma	0,082	0,018	0,005	0,011	0,093	0,071
Tiroides	1,394	0,429	0,107	0,228	1,622	1,166
Testículos	0,268	0,042	0,011	0,023	0,291	0,245
Sangre	0,235	0,231	0,094	0,242	0,477	0,000

Número de casos = 16

- \*  $\pm$  Desviación standard  
 \*\*  $\pm$  Error típico de la media  
 \*\*\*  $\pm$  Amplitud del semintervalo de confianza

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  MACHOS CONTROL

% DOSIS / GRAMO ORGANO		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Peso en gramos		35	35	35	35	35	28	33	35
Esófago		1,29	1,50	1,60	1,00	1,20	0,60	1,50	1,60
Estómago e intestinos		1,37	1,53	2,23	2,81	1,06	0,99	1,58	0,92
Hígado		5,48	10,96	8,83	7,91	4,17	4,90	9,49	4,99
Bazo		4,72	5,41	6,22	4,66	4,30	4,17	7,44	4,61
Tráquea		2,10	2,88	2,33	2,00	2,60	1,52	2,50	1,80
Pulmones		1,56	1,99	1,61	1,81	1,47	1,48	1,77	0,90
Corazón		1,66	1,37	1,75	1,12	1,48	1,00	1,21	1,30
Riñones y suprarrenales		5,03	5,85	6,32	3,97	3,27	3,87	3,00	3,46
Fémur		9,55	9,01	6,42	5,38	8,93	8,25	6,00	6,36
Músculo estriado (psoas)		0,86	0,77	0,88	0,72	0,62	0,68	0,71	0,60
Diafragma		1,23	1,31	1,14	0,88	1,06	1,06	1,00	0,91
Tiroides		4,42	6,95	9,62	5,25	5,37	4,74	7,14	5,01
Testículos		2,52	1,91	2,35	1,64	1,07	1,51	2,00	1,32
Tiempo de sacrificio (horas)		46	68	90	113	120	144	164	187

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  MACHOS CONTROL

% DOSIS / GRAMO ORGANO		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.						
	9	10	11	12	13	14	15	16
Peso en gramos	35	38	37	30	30	32	35	35
Esófago	1,20	1,06	1,65	1,33	1,58	1,00	0,84	0,60
Estómago e intestinos	0,46	0,64	0,77	0,37	0,43	0,52	0,73	0,62
Hígado	5,23	5,84	5,76	6,31	9,97	8,93	6,90	5,68
Bazo	4,65	6,11	9,99	6,90	9,31	8,35	4,23	4,92
Tráquea	1,35	2,04	2,90	2,50	2,65	2,66	1,50	0,93
Pulmones	1,00	1,15	1,78	2,00	1,63	1,75	1,29	0,83
Corazón	1,50	1,18	1,71	1,12	1,57	1,22	1,16	0,99
Riñones y suprarrenales	2,89	3,33	2,79	2,81	3,07	3,49	2,67	2,07
Fémur	5,93	6,62	5,34	6,07	5,50	5,90	6,15	5,85
Músculo estriado (psoas)	0,65	0,67	0,76	0,57	0,70	0,56	0,60	0,54
Diafragma	0,90	0,81	1,45	0,87	1,05	0,70	0,80	0,82
Tiroides	4,49	5,33	5,18	5,92	7,27	5,26	6,05	5,67
Testículos	1,63	1,56	1,82	1,85	2,66	2,13	1,55	1,60
Tiempo de sacrificio (horas)	210	216	234	260	283	306	312	333

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  MACHOS CONTROL

## ANALISIS ESTADISTICO

\* DOSIS / GRAMO ORGANO

50  $\mu\text{Ci}$  (1,85 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.m.

	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
Esófago	1,222	0,348	0,087	0,185	1,407	1,037
Estómago e intestinos	1,064	0,689	0,172	0,367	1,431	0,697
Hígado	6,959	2,091	0,523	1,113	8,072	5,846
Bazo	5,999	1,887	0,472	1,005	7,004	4,994
Tráquea	2,141	0,588	0,147	0,313	2,454	1,828
Pulmones	1,505	0,371	0,093	0,198	1,703	1,307
Corazón	1,334	0,249	0,062	0,133	1,467	1,201
Riñones y suprarrenales	3,618	1,171	0,293	0,624	4,242	2,994
Fémur	6,704	1,395	0,349	0,743	7,447	5,961
Músculo estriado (psoas)	0,681	0,101	0,025	0,054	0,735	0,627
Diafragma	0,999	0,205	0,051	0,109	1,108	0,890
Tiroides	5,854	1,333	0,333	0,710	6,564	5,144
Testículos	1,820	0,431	0,108	0,230	2,050	1,590

Número de casos = 16

\*  $\pm$  Desviación standard\*\*  $\pm$  Error típico de la media\*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

TABLA XIV

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

% DOSIS/ORGANO CORPORAL	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	1	2	3	4	5
Peso en gramos	30	23	25	20	30
Esófago	0,05	0,08	0,05	0,11	0,08
Estómago e intestinos	9,63	9,43	5,41	6,26	5,46
Hígado	27,58	30,36	31,30	19,74	30,09
Bazo	10,29	7,82	7,77	6,60	6,66
Tráquea	0,08	0,11	0,14	0,08	0,15
Pulmones	0,70	1,18	0,63	0,57	0,70
Corazón	0,39	0,41	0,23	0,25	0,30
Riñones y suprarrenales	8,32	8,72	6,40	7,78	6,15
Fémur	0,71	0,71	0,66	0,63	0,61
Músculo estriado (pscas)	0,10	0,17	0,08	0,09	0,11
Diafragma	0,17	0,17	0,07	0,06	0,12
Tiroides	1,63	1,34	1,03	1,48	1,72
Testículos	0,59	0,81			0,54
Ovarios y útero			0,81	1,27	
Sangre	0,85	0,45	0,20	0,30	0,36
TUMOR	13,25	14,52	4,07	6,23	10,11
Tiempo de sacrificio (horas)	91	114	162	162	165
Sexo	♂	♂	♀	♀	♂



DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

% DOSIS / ORGANO CORPORAL	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	6	7	8	9	10
Peso en gramos	20	25	20	27	20
Esófago	0,07	0,06	0,05	0,08	0,07
Estómago e intestinos	3,53	3,03	3,90	2,53	3,34
Hígado	33,33	21,95	31,49	31,86	29,30
Bazo	10,58	4,98	8,51	7,45	9,35
Tráquea	0,10	0,06	0,09	0,10	0,10
Pulmones	0,76	0,63	0,74	0,62	0,81
Corazón	0,24	0,22	0,25	0,27	0,31
Riñones y suprarrenales	5,47	3,49	6,20	4,52	7,64
Fémur	0,60	0,54	0,43	0,49	0,60
Músculo estriado (psoas)	0,09	0,12	0,08	0,11	0,09
Diafragma	0,12	0,10	0,15	0,11	0,17
Tiroides	1,01	1,66	1,17	0,97	1,14
Testículos		0,40		0,59	
Ovarios y útero	0,94		0,58		0,61
Sangre	0,29	0,23	0,54	0,47	0,63
TUMOR	6,12	2,24	7,06	7,37	5,62
Tiempo de sacrificio (horas)	257	259	259	282	283
Sexo	♀	♂	♀	♂	♀

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

## ANALISIS ESTADISTICO

% DOSIS / ORGANO CORPORAL

50  $\mu\text{Ci}$  (1,85 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.m.

	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
Esófago	0,070	0,019	0,006	0,014	0,084	0,056
Estómago e intestinos	5,252	2,550	0,806	1,823	7,075	3,429
Hígado	28,700	4,449	1,407	3,180	31,880	25,520
Bazo	8,001	1,740	0,550	1,244	9,245	6,757
Tráquea	0,101	0,027	0,009	0,019	0,120	0,082
Pulmones	0,734	0,173	0,055	0,124	0,858	0,610
Corazón	0,287	0,066	0,021	0,047	0,334	0,240
Riñones y suprarrenales	6,469	1,681	0,532	1,201	7,670	5,268
Fémur	0,603	0,081	0,026	0,056	0,661	0,545
Músculo estriado (psoas)	0,104	0,027	0,009	0,019	0,123	0,077
Diafragma	0,124	0,041	0,013	0,029	0,153	0,095
Tiroides	1,315	0,290	0,092	0,207	1,552	1,108
Testículos	0,586	0,147	0,066	0,183	0,769	0,403
Ovarios y útero	0,842	0,281	0,126	0,349	1,191	0,493
Sangre	0,432	0,201	0,064	0,144	0,576	0,288
TUMOR	7,659	3,882	1,228	2,775	10,434	4,884

Número de casos = 10

- \*  $\pm$  Desviación standard  
 \*\*  $\pm$  Error típico de la media  
 \*\*\*  $\pm$  Amplitud del semintervalo de confianza

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

% DOSIS / GRAMO ORGANO	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	1	2	3	4	5
Peso en gramos	30	23	25	20	30
Esófago	3,50	2,66	1,66	7,33	4,00
Estómago e intestinos	2,98	2,78	1,62	2,57	1,41
Hígado	17,13	21,23	17,29	15,98	13,86
Bazo	16,07	19,55	11,42	16,29	11,28
Tráquea	5,05	5,50	4,66	8,00	7,50
Pulmones	5,00	4,86	2,62	5,42	3,68
Corazón	3,82	3,28	2,09	3,33	2,30
Riñones y suprarrenales	23,77	27,25	19,69	21,75	15,76
Fémur	8,55	5,91	7,33	7,41	5,54
Músculo estriado (psoas)	1,31	1,13	0,66	1,00	1,00
Diafragma	3,33	3,40	1,40	3,00	2,40
Tiroides	12,73	12,18	8,58	19,73	12,28
Testículos	5,00	5,06			3,85
Ovarios y útero			6,23	4,04	
TUMOR	6,76	8,90	2,97	4,79	4,30
Tiempo de sacrificio (horas)	91	114	162	162	165
Sexo	♂	♂	♀	♀	♂

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

% DOSIS / GRAMO ORGANO	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	6	7	8	9	10
Peso en gramos	20	25	20	27	20
Esófago	7,00	6,00	5,00	4,00	2,33
Estómago e intestinos	1,14	0,75	1,04	0,64	0,95
Hígado	13,38	9,97	12,11	11,54	13,56
Bazo	14,69	7,43	11,81	10,20	11,26
Tráquea	8,36	6,00	9,00	6,66	5,00
Pulmones	1,85	3,70	2,00	1,37	3,00
Corazón	2,18	2,00	2,77	1,92	2,38
Riñones y suprarrenales	15,62	18,51	21,37	11,58	21,22
Fémur	5,00	6,00	8,60	4,90	5,45
Músculo estriado (psoas)	1,12	0,92	1,30	1,00	1,28
Diafragma	2,00	2,50	5,00	2,20	2,83
Tiroides	9,18	10,37	18,40	9,70	12,66
Testículos		3,07		3,68	
Ovarios y útero	6,26		6,44		4,35
TUMOR	1,95	2,35	2,45	2,24	2,01
Tiempo de sacrificio (horas)	257	259	259	282	283
Sexo	♀	♂	♀	♂	♀

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{He}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

ANALISIS ESTADISTICO

% DOSIS / GRAMO ORGANO		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
Esófago	4,348	1,949	0,616	1,393	5,741	2,955
Estómago e intestinos	1,584	0,873	0,276	0,624	2,208	0,964
Hígado	14,605	3,325	1,052	2,377	16,982	12,228
Bazo	13,000	3,571	1,129	2,552	15,552	10,448
Tráquea	6,573	1,561	0,494	1,116	7,689	5,457
Pulmones	3,350	1,421	0,449	1,016	4,366	2,334
Corazón	2,607	0,659	0,208	0,471	3,078	2,136
Riñones y suprarrenales	19,652	4,501	1,423	3,271	22,923	16,381
Fémur	6,469	1,397	0,442	0,998	7,467	5,471
Músculo estriado (psoas)	1,072	0,202	0,064	0,144	1,216	0,928
Diafragma	2,206	0,985	0,312	0,704	3,510	2,102
Tiroides	12,581	3,742	1,183	2,675	15,256	9,906
Testículos	4,132	0,870	0,389	1,082	5,214	3,050
Ovarios y útero	5,464	1,165	0,521	1,448	6,912	4,016
TUMOR	3,872	2,348	0,743	1,678	5,500	2,194

Número de casos = 10

- \*  $\pm$  Desviación standard  
 \*\*  $\pm$  Error típico de la media  
 \*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

% DOSIS / ORGANO CORPORAL	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	1	2	3	4	5
Peso en gramos	28	25	25	30	22
Esófago	0,04	0,03	0,02	0,02	0,05
Estómago e intestinos	8,80	8,03	5,93	4,88	3,72
Hígado	17,58	20,31	15,52	15,52	12,97
Bazo	3,03	4,89	2,77	1,84	3,02
Tráquea	0,08	0,08	0,07	0,11	0,10
Pulmones	0,38	0,54	0,40	0,35	0,45
Corazón	0,22	0,25	0,25	0,19	0,24
Riñones y suprarrenales	2,87	3,14	2,61	2,54	2,01
Fémur	1,00	0,96	1,32	1,29	1,08
Músculo estriado (psoas)	0,11	0,12	0,13	0,11	0,12
Diafragma	0,16	0,13	0,12	0,09	0,15
Tiroides	1,58	1,58	1,15	1,46	1,28
Testículos	0,39			0,35	
Ovarios y útero		0,78	0,86		1,16
Sangre	0,34	0,43	0,26	0,24	0,21
TUMOR	1,51	0,69	1,06	3,09	1,79
Tiempo de sacrificio (horas)	91	114	163	163	257
Sexo	♂	♀	♀	♂	♀

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

% DOSIS / ORGANO CORPORAL	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	6	7	8	9	10
Peso en gramos	27	25	23	30	28
Esófago	0,04	0,03	0,03	0,03	0,02
Estómago e intestinos	2,63	2,46	2,44	3,63	3,38
Hígado	12,38	13,61	10,88	12,36	10,85
Bazo	1,49	2,89	1,63	2,21	1,49
Tráquea	0,10	0,06	0,06	0,06	0,06
Pulmones	0,28	0,37	0,25	0,30	0,18
Corazón	0,16	0,18	0,17	0,16	0,15
Riñones y suprarrenales	1,69	1,71	1,54	1,87	1,65
Fémur	1,05	0,91	1,26	1,00	1,00
Músculo estriado (psoas)	0,12	0,07	0,13	0,07	0,08
Diafragma	0,18	0,12	0,10	0,08	0,07
Tiroides	1,17	0,60	1,32	0,92	1,17
Testículos	0,30		0,27		0,34
Ovarios y útero		0,74		0,76	
Sangre	0,21	0,21	0,14	0,26	0,23
TUMOR	3,35	1,72	1,87	2,18	1,89
Tiempo de sacrificio (horas)	258	281	282	305	305
Sexo	♂	♀	♂	♀	♂

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{He}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

ANALISIS ESTADISTICO

SIS / ORGANO CORPORAL

50  $\mu\text{Ci}$  (1,85 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.m.

	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SEMI	EXT SUP	EXT INF
fago	0,031	0,010	0,003	0,007	0,038	0,024
Ómago e intestinos	4,590	2,299	0,727	1,643	6,233	2,947
gado	14,198	3,038	0,961	2,171	16,369	12,027
zo	2,526	1,043	0,330	0,745	3,271	1,781
áquea	0,078	0,019	0,006	0,014	0,092	0,064
lmones	0,350	0,103	0,033	0,074	0,424	0,276
razón	0,197	0,039	0,012	0,028	0,225	0,169
ñones y suprarrenales	2,163	0,576	0,182	0,412	2,575	1,751
émur	1,087	0,148	0,047	0,106	1,193	0,981
úsculo estriado (psoas)	0,106	0,024	0,008	0,017	0,123	0,089
iafragma	0,120	0,036	0,011	0,026	0,146	0,094
Tiroides	1,223	0,301	0,095	0,215	1,438	1,008
Testículos	0,330	0,046	0,021	0,057	0,387	0,273
Ovarios y útero	0,860	0,174	0,078	0,216	1,076	0,644
Sangre	0,253	0,080	0,025	0,057	0,310	0,196
TUMOR	1,915	0,814	0,257	0,582	2,497	1,333

Número de casos = 10

\*  $\pm$  Desviación standard

\*\*  $\pm$  Error típico de la media

\*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

TABLA XX



DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

% DOSIS / GRAMO ORGANO	50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	1	2	3	4	5
Peso en gramos	28	25	25	30	22
Esófago	4,44	2,00	2,00	1,00	2,50
Estómago e intestinos	3,15	2,71	2,28	1,55	1,28
Hígado	13,62	12,40	11,24	9,46	9,33
Bazo	16,74	20,37	16,29	8,36	13,13
Tráquea	3,33	5,60	7,00	5,50	5,00
Pulmones	3,55	3,00	3,33	2,50	3,21
Corazón	2,85	2,32	2,50	1,58	1,84
Riñones y suprarrenales	7,75	7,81	8,70	5,40	6,28
Fémur	14,70	12,00	14,66	10,75	12,00
Músculo estriado (psoas)	1,14	0,80	1,08	0,73	1,00
Diafragma	2,47	2,16	2,00	1,50	2,50
Tiroides	11,12	10,53	10,45	9,12	8,53
Testículos	3,27			1,94	
Ovarios y útero		3,13	3,58		5,27
TUMOR	6,74	3,45	2,16	2,19	1,84
Tiempo de sacrificio (horas)	91	114	163	163	257
Sexo	♂	♀	♀	♂	♀

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

% DOSIS / GRAMO ORGANO		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
		6	7	8	9	10
Peso en gramos		27	25	23	30	28
Esófago		4,00	0,75	1,50	1,00	1,00
Estómago e intestinos		0,97	0,71	0,67	1,06	1,15
Hígado		7,36	7,47	6,11	6,50	6,57
Bazo		7,09	10,70	7,76	7,12	6,77
Tráquea		6,80	3,00	6,00	2,00	3,00
Pulmones		2,15	2,24	1,31	1,66	1,05
Corazón		1,45	1,38	1,30	1,23	1,36
Riñones y suprarrenales		3,44	4,62	3,66	5,19	3,58
Fémur		11,66	8,50	11,45	10,00	11,11
Músculo estriado (psoas)		0,66	0,53	0,92	0,53	0,53
Diafragma		2,57	1,50	1,66	1,00	0,87
Tiroides		9,00	5,45	8,25	6,57	7,80
Testículos		2,14		1,80		2,00
Ovarios y útero			2,64		2,23	
TUMOR		1,30	0,96	1,36	1,00	0,91
Tiempo de sacrificio (horas)		258	281	282	305	305
Sexo		♂	♀	♂	♀	♂

DEPOSITO DE  $^{67}\text{Ga}$  EN RATONES  $\text{C}_3\text{H}/\text{he}/\text{M}$  PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

## ANALISIS ESTADISTICO

% DOSIS / GRAMO ORGANO		50 $\mu\text{Ci}$ (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.				
	MEDIA	*D.S.	**S.M.	***SFMI	EXT SUP	EXT INF
Esófago	2,019	1,292	0,409	0,923	2,942	1,096
Estómago e intestinos	1,553	0,865	0,274	0,618	2,171	0,935
Hígado	9,006	2,662	0,842	1,903	10,909	7,103
Bazo	11,433	4,912	1,553	3,511	14,944	7,922
Tráquea	4,723	1,760	0,557	1,258	5,981	3,465
Pulmones	2,400	0,873	0,276	0,624	3,024	1,776
Corazón	1,787	0,582	0,184	0,416	2,203	1,371
Riñones y suprarrenales	5,643	1,922	0,608	1,374	7,017	4,269
Fémur	11,683	1,897	0,600	1,356	13,039	10,327
Músculo estriado (psoas)	0,792	0,234	0,074	0,167	0,959	0,625
Diafragma	1,823	0,615	0,194	0,440	2,263	1,383
Tiroides	8,682	1,785	0,565	1,276	9,958	7,406
Testículos	2,230	0,594	0,266	0,739	2,969	1,491
Ovarios y útero	3,370	1,177	0,526	1,463	4,833	1,907
TUMOR	2,191	1,778	0,562	1,271	3,462	0,920

Número de casos = 10

- \*  $\pm$  Desviación standard  
 \*\*  $\pm$  Error típico de la media  
 \*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

LIMITES DE SIGNIFICANCIA DE LA DISTRIBUCION DE STUDENT ENTRE  
RATONES  $C_3H_{1/2}$ /he/M CONTROL Y PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

* DOSIS / ORGANO CORPORAL		50 $\mu$ Ci (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.			
	Control		Línea Ca M		
	Media	*D.S.	Media	*D.S.	
Esófago	0,038	0,011	0,070	0,019	P < 0,001
Estómago e intestinos	3,896	1,965	5,252	2,550	P < 0,100
Hígado	11,767	2,975	28,700	4,449	P < 0,001
Bazo	0,841	0,357	8,001	1,740	P < 0,001
Tráquea	0,059	0,021	0,101	0,027	P < 0,001
Pulmones	0,332	0,067	0,734	0,173	P < 0,001
Corazón	0,208	0,044	0,287	0,066	P < 0,001
Riñones y suprarrenales	2,274	0,733	6,469	1,681	P < 0,001
Fémur	0,704	0,168	0,603	0,081	P < 0,050
Músculo estriado (psoas)	0,114	0,021	0,104	0,027	P < 0,300
Diafragma	0,082	0,018	0,124	0,041	P < 0,005
Tiroides	1,394	0,429	1,315	0,290	P < 0,500
Testículos	0,268	0,042	0,586	0,147	P < 0,001
Sangre	0,235	0,231	0,432	0,201	P < 0,100
Número de casos	16		10		

\*  $\pm$  Desviación standard

TABLA XXIII

## LIMITES DE SIGNIFICANCIA DE LA DISTRIBUCION DE STUDENT ENTRE

RATONES  $C_3H/He/M$  CONTROL Y PORTADORES DE UN TUMOR Ca M

% DOSIS / GRAMO ORGANOS	50 $\mu$ Cl (1,85 MBq) $^{67}Ga$ i.m.				
	Control		Línea Ca M		
	Media	*D.S.	Media	*D.S.	
Esófago	1,222	0,348	4,348	1,949	P < 0,001
Estómago e intestinos	1,064	0,689	1,584	0,873	P < 0,100
Hígado	6,959	2,091	14,605	3,325	P < 0,001
Bazo	5,999	1,887	13,000	3,571	P < 0,001
Tráquea	2,141	0,588	6,573	1,561	P < 0,001
Pulmones	1,505	0,371	3,350	1,421	P < 0,001
Corazón	1,334	0,249	2,607	0,659	P < 0,001
Riñones y suprarrenales	3,618	1,171	19,652	4,501	P < 0,001
Fémur	6,704	1,395	6,469	1,397	P < 0,600
Músculo estriado (psoas)	0,681	0,101	1,072	0,202	P < 0,001
Diafragma	0,999	0,205	2,806	0,985	P < 0,001
Tiroides	5,854	1,333	12,581	3,742	P < 0,001
Testículos	1,820	0,431	4,132	0,870	P < 0,001
Número de casos	16		10		

\*  $\pm$  Desviación standard

TABLA XXIV

LIMITES DE SIGNIFICANCIA DE LA DISTRIBUCION DE STUDENT ENTRE  
RATONES  $C_3H/He/M$  CONTROL Y PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

% DOSIS / ORGANO CORPORAL		50 $\mu$ Ci (1,85 MBq) $^{67}Ga$ i.m.			
	Control		Línea Ca H		
	Media	*D.S.	Media	*D.S.	
Esófago	0,038	0,011	0,031	0,010	$P < 0,100$
Estómago e intestinos	3,896	1,965	4,590	2,299	$P < 0,400$
Hígado	11,767	2,975	14,198	3,038	$P < 0,050$
Bazo	0,841	0,357	2,526	1,043	$P < 0,001$
Tráquea	0,059	0,021	0,078	0,019	$P < 0,025$
Pulmones	0,332	0,067	0,350	0,033	$P < 0,600$
Corazón	0,208	0,044	0,197	0,039	$P < 0,500$
Riñones y suprarrenales	2,274	0,733	2,163	0,576	$P < 0,600$
Fémur	0,704	0,108	1,087	0,148	$P < 0,001$
Músculo estriado (psoas)	0,114	0,021	0,106	0,024	$P < 0,300$
Diafragma	0,082	0,018	0,120	0,036	$P < 0,001$
Tiroides	1,394	0,429	1,223	0,301	$P < 0,200$
Testículos	0,268	0,042	0,330	0,046	$P = 0,025$
Sangre	0,235	0,231	0,253	0,080	$P < 0,800$
Número de casos	16		10		

\*  $\pm$  Desviación standard

LIMITES DE SIGNIFICANCIA DE LA DISTRIBUCION DE STUDENT ENTRE  
 RATONES  $C_3H/He/M$  CONTROL Y PORTADORES DE UN TUMOR Ca H

% DOSIS / GRAMO ORGANO		50 $\mu$ Ci (1,85 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.m.			
	Control		Línea Ca H		
	Media	*D.S.	Media	*D.S.	
Esófago	1,222	0,348	2,019	1,292	$P < 0,050$
Estómago e intestinos	1,064	0,689	1,553	0,865	$P < 0,100$
Hígado	6,959	2,091	9,006	2,662	$P < 0,050$
Bazo	5,999	1,887	11,433	4,912	$P < 0,001$
Tráquea	2,141	0,588	4,723	1,760	$P < 0,001$
Pulmones	1,505	0,371	2,400	0,873	$P < 0,005$
Corazón	1,334	0,249	1,787	0,582	$P < 0,025$
Riñones y suprarrenales.	3,618	1,171	5,643	1,922	$P < 0,005$
Fémur	6,704	1,395	11,623	1,897	$P < 0,001$
Músculo estriado (psoas)	0,681	0,101	0,792	0,234	$P < 0,100$
Diafragma	0,999	0,205	1,823	0,615	$P < 0,001$
Tiroides	5,854	1,333	8,682	1,785	$P < 0,001$
Testículos	1,820	0,431	2,230	0,594	$P < 0,100$
Número de casos	16		10		

\*  $\pm$  Desviación standard

TABLA XXVI

LIMITES DE SIGNIFICANCIA DE LA DISTRIBUCION DE STUDENT ENTRE  
RATONES  $C_3H/He/M$  CON TUMOR Ca M Y CON TUMOR Ca H.

% DOSIS / ORGANO CORPORAL	50 $\mu Ci$ (1,85 MBq) $^{67}Ga$ i.m.				
	Línea Ca M		Línea Ca H		
	Media	*D.S.	Media	*D.S.	
Esófago	0,070	0,019	0,031	0,010	P < 0,001
Estómago e intestinos	5,252	2,550	4,590	2,299	P < 0,500
Hígado	28,700	4,449	14,198	3,038	P < 0,001
Bazo	8,001	1,740	2,526	1,043	P < 0,001
Tráquea	0,101	0,027	0,073	0,019	P < 0,025
Pulmones	0,734	0,173	0,350	0,103	P < 0,001
Corazón	0,287	0,066	0,197	0,039	P < 0,001
Riñones y suprarrenales	6,469	1,681	2,163	0,576	P < 0,001
Fémur	0,603	0,081	1,087	0,148	P < 0,001
Músculo estriado (psoas)	0,104	0,027	0,106	0,024	P < 0,800
Diafragma	0,124	0,041	0,120	0,036	P < 0,800
Tiroides	1,315	0,290	1,223	0,301	P < 0,400
Testículos	0,586	0,147	0,330	0,046	P < 0,005
Ovarios y útero	0,842	0,281	0,860	0,174	P < 0,900
Sangre	0,432	0,201	0,253	0,080	P < 0,010
Número de casos	10		10		

\*  $\pm$  Desviación standard

TABLA XXVII



LIMITES DE SIGNIFICANCIA DE LA DISTRIBUCION DE STUDENT ENTRE  
RATONES  $C_3H/He/M$  CON TUMOR Ca M Y CON TUMOR Ca H

% DOSIS / GRAMO ORGANOS		50 $\mu Ci$ (1,85 MBq) $^{67}Ga$ i.m.			
	Línea Ca M		Línea Ca H		
	Media	*D.S.	Media	*D.S.	
Esófago	4,348	1,949	2,019	1,292	$P < 0,005$
Estómago e intestinos	1,584	0,873	1,553	0,865	$P < 0,900$
Hígado	14,605	3,325	9,006	2,662	$P < 0,001$
Bazo	13,000	3,571	11,433	4,912	$P < 0,400$
Tráquea	6,573	1,561	4,723	1,760	$P < 0,002$
Pulmones	3,350	1,421	2,400	0,873	$P < 0,050$
Corazón	2,607	0,659	1,787	0,582	$P < 0,005$
Riñones y suprarrenales	19,652	4,501	5,643	1,922	$P < 0,001$
Fémur	6,469	1,397	11,683	1,897	$P < 0,001$
Músculo estriado (psoas)	1,072	0,202	0,792	0,234	$P < 0,010$
Diafragma	2,806	0,985	1,823	0,615	$P < 0,010$
Tiroides	12,581	3,742	8,682	1,785	$P < 0,005$
Testículos	4,132	0,870	2,230	0,594	$P < 0,001$
Ovarios y útero	5,464	1,165	3,370	1,177	$P = 0,010$
TUMOR	3,872	2,348	2,191	1,778	$P < 0,050$
Número de casos	10		10		

\*  $\pm$  Desviación standard

TABLA XXVIII

ACLARAMIENTO PLASMÁTICO DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$

	Exponencial 1	Exponencial 2	Exponencial 3
	T1/2 (min)	T1/2 (min)	T1/2 (h )
1	24,00	156,00	72,00
2	18,50	168,50	83,20
3	14,50	154,50	69,80
4	16,50	143,00	61,60
5	23,00	172,00	74,00
6	18,50	143,00	72,60
7	24,00	163,00	68,00
8	19,50	160,00	64,00
9	24,00	176,00	73,20
10	21,00	164,00	70,00
2,5 mCi (92,5 MBq) $^{67}\text{Ga}$ i.v.			

TABLA XXIX

ACLARAMIENTO PLASMATICO DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$

ANALISIS ESTADISTICO

	Exponencial 1	Exponencial 2	Exponencial 3
	T1/2 (min)	T1/2 (min)	T1/2 (h )
MEDIA	20,350	160,000	70,840
D.S.*	3,400	11,163	5,914
S.M.**	1,075	3,530	1,870
SEMI***	2,430	7,978	4,226
EXT. SUP.	22,780	167,978	75,066
EXT. INF.	17,920	152,022	66,614

Número de casos = 10

2,5 mCi (92,5 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.v.

\*  $\pm$  Desviación standard.

\*\*  $\pm$  Error típico de la media

\*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

TABLA XXX

CONCENTRACION PLASMATICA DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$

% DOSIS ADMINISTRADA / LITRO

	Día 1	Día 2	Día 3
1	3,46	2,01	1,56
2	3,12	1,98	1,42
3	3,97	1,82	1,50
4	2,86	1,84	1,43
5	3,29	1,96	1,26
6	3,65	2,06	1,34
7	2,83	1,68	1,18
8	3,16	1,92	1,21
9	2,74	1,78	1,09
10	2,92	1,88	1,24

2,5 mCi (92,5 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.v.

TABLA XXXI

CONCENTRACION PLASMATICA DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$

% DOSIS ADMINISTRADA / LITRO

ANALISIS ESTADISTICO

	Día 1	Día 2	Día 3
MEDIA	3,200	1,893	1,323
D.S.*	0,397	0,116	0,152
S.M.**	0,126	0,037	0,048
SEMI***	0,285	0,084	0,108
EXT. SUP.	3,485	1,977	1,431
EXT. INF.	2,915	1,809	1,215

Número de casos = 10

2,5 mCi (92,5 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.v.

- \*  $\pm$  Desviación standard  
 \*\*  $\pm$  Error típico de la media  
 \*\*\*  $\pm$  Amplitud del semiintervalo de confianza

TABLA XXXII

ELIMINACION URINARIA DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$

% DOSIS ADMINISTRADA

	Día 1	Día 2	Día 3	Eliminación total
1	9,83	3,62	2,04	15,49
2	7,46	2,58	1,72	11,76
3	8,75	3,29	1,98	14,02
4	9,23	3,51	1,84	14,58
5	8,42	3,04	1,92	13,38
6	7,98	2,77	1,59	12,34
7	9,56	3,21	1,61	14,38
8	9,24	3,15	1,73	14,12
9	8,16	2,94	1,68	12,78
10	7,74	2,75	1,56	12,05

2,5 mCi (92,5 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.v.

TABLA XXXIII

ELIMINACION URINARIA DEL CITRATO DE  $^{67}\text{Ga}$

% DOSIS ADMINISTRADA

ANALISIS ESTADISTICO

	Día 1	Día 2	Día 3	Eliminación total
MEDIA	8,637	3,086	1,767	13,490
D.S.*	0,810	0,336	0,170	1,228
S.M.**	0,256	0,106	0,054	0,388
SEMI***	0,579	0,240	0,122	0,877
EXT. SUP.	9,216	3,326	1,889	14,360
EXT. INF.	8,381	2,846	1,645	12,613

Número de casos = 10

2,5 mCi (92,5 MBq)  $^{67}\text{Ga}$  i.v.

\*  $\pm$  Desviación standard

\*\*  $\pm$  Error típico de la media

\*\*\*  $\pm$  Amplitud del semintervalo de confianza

TABLA XXXIV

TABLA XXXV

Hoja 1

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . Ca.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
1	J.F.C.	52871	41	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
2	M.G.C.	58607	50	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
3	A.P.G.	70267	48	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
4	J.A.C.	59934	46	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
5	M.L.S.	40732	52	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
6	M.S.S.	27580	38	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
7	E.G.A.	56641	43	V	T. parótida	Ca. mucoepidermoide	+
8	M.C.C.	63182	57	V	T. parótida	Ca. muccepidermoide	-
9	F.S.J.	74321	53	V	T. parótida	Ca. adenoide quístico	+
10	M.B.S.	81115	55	V	T. parótida	Ca. adenoide quístico	+
11	M.G.T.	22430	52	V	T. parótida	Ca. adenoide quístico	-
12	P.V.S.	68954	62	F	T. seno maxilar	Ca. epidermoide	+
13	A.S.A.	53506	74	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
14	A.P.R.	48504	61	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
15	C.M.D.	55941	58	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
16	J.S.T.	57966	53	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
17	J.R.P.	65230	55	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
18	P.A.E.	66542	26	F	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
19	P.B.G.	63183	66	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
20	A.C.G.	64811	65	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	+
21	J.M.V.	68248	43	V	T. lengua móvil	Ca. epidermoide	-
22	T.C.A.	70189	58	V	T. suelo boca	Ca. epidermoide	+
23	E.M.C.	80444	63	V	T. suelo boca	Ca. epidermoide	+
24	A.P.P.	54317	48	V	T. suelo boca	Ca. epidermoide	+
25	A.M.B.	64201	55	V	T. suelo boca	Ca. epidermoide	+
26	M.M.R.	79126	62	V	T. suelo boca	Ca. epidermoide	-
27	A.M.S.	62238	51	V	T. encía inferior	Ca. epidermoide	+
28	A.B.S.	72184	45	F	T. encía inferior	Ca. epidermoide	+
29	F.B.M.	55320	43	V	T. encía inferior	Ca. epidermoide	+
30	C.S.D.	64671	38	V	T. encía inferior	Ca. epidermoide	+
31	M.S.J.	43221	41	F	T. encía superior	Ca. adenoide quístico	+
32	D.C.S.	50275	52	V	T. paladar blando	Ca. epidermoide	+
33	J.E.A.	62416	47	V	T. paladar blando	Ca. epidermoide	+
34	R.M.M.	48777	40	F	T. paladar blando	Ca. epidermoide	-



TABLA XXXV

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
35	M.A.R.	51234	29	F	T. amígdala	Ca. epidermoide	+
36	B.J.O.	60528	44	V	T. amígdala	Ca. epidermoide	+
37	M.B.S.	39421	48	V	T. amígdala	Ca. epidermoide	-
38	J.C.A.	52126	39	V	T. amígdala	Ca. epidermoide	-
39	L.E.V.	62471	74	F	T. base lengua	Ca. epidermoide	+
40	C.C.D.	53217	54	V	T. base lengua	Ca. epidermoide	+
41	D.P.T.	84044	49	V	T. base lengua	Ca. epidermoide	+
42	M.P.G.	71010	48	F	T. base lengua	Ca. epidermoide	+
43	C.R.J.	67415	56	V	T. base lengua	Ca. epidermoide	+
44	B.M.A.	51776	70	V	T. base lengua	Ca. epidermoide	-
45	M.B.P.	43244	52	V	T. epiglotis	Ca. epidermoide	-
46	L.A.G.	52007	58	V	T. esófago	Ca. epidermoide	+
47	A.R.G.	64916	56	V	T. esófago	Ca. epidermoide	+
48	J.M.A.	47653	42	V	T. esófago	Ca. epidermoide	+
49	M.A.S.	54371	74	V	T. esófago	Ca. epidermoide	+
50	M.C.G.	61216	47	V	T. esófago	Ca. epidermoide	+
51	D.S.P.	64619	54	V	T. esófago	Ca. epidermoide	+
52	L.R.L.	72537	60	F	T. esófago	Ca. epidermoide	-
53	E.P.P.	68237	39	V	T. esófago	Ca. epidermoide	-
54	M.G.L.	56534	70	V	T. esófago	Ca. epidermoide	-
55	A.F.G.	54111	53	V	T. esófago	Ca. epidermoide	-
56	G.P.S.	67871	61	V	T. esófago	Ca. epidermoide	-
57	J.M.C.	70255	56	V	T. esófago	Ca. epidermoide	-
58	F.G.A.	38410	52	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
59	M.B.G.	29171	48	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
60	A.B.S.	64325	64	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
61	F.C.S.	58614	45	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
62	R.O.L.	49326	40	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
63	P.A.G.	38719	51	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
64	L.T.M.	62006	68	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
65	E.D.P.	49580	46	F	T. estómago	Adenocarcinoma	+
66	P.A.G.	64383	44	V	T. estómago	Adenocarcinoma	+
67	D.L.S.	28110	50	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
68	M.S.A.	45975	37	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-

TABLA XXXV

Hoja 3

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
69	A.A.V.	31474	55	F	T. estómago	Adenocarcinoma	-
70	J.A.M.	46817	62	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
71	F.R.A.	59221	60	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
72	T.S.S.	74379	54	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
73	M.A.R.	80234	47	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
74	J.G.R.	62515	43	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
75	M.F.L.	52831	46	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
76	H.L.M.	82573	51	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
77	M.M.R.	40529	65	F	T. estómago	Adenocarcinoma	-
78	I.P.L.	71168	34	V	T. estómago	Adenocarcinoma	-
79	M.B.C.	57614	42	V	T. íleon	Adenocarcinoma	+
80	A.A.S.	61723	36	F	T. íleon	Carcinoide	+
81	D.E.S.	58217	41	V	T. íleon	Carcinoide	-
82	J.G.P.	43456	54	F	T. ciego	Adenocarcinoma	+
83	M.I.F.	47721	62	V	T. ciego	Adenocarcinoma	+
84	F.N.S.	74345	47	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
85	S.P.A.	39224	36	F	T. colon	Adenocarcinoma	+
86	J.G.A.	52607	52	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
87	J.G.R.	29564	54	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
88	D.S.P.	34371	71	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
89	A.P.S.	46894	66	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
90	C.S.O.	64211	60	F	T. colon	Adenocarcinoma	+
91	J.P.G.	72046	55	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
92	F.G.G.	57541	62	V	T. colon	Adenocarcinoma	+
93	J.E.A.	80326	54	V	T. colon	Adenocarcinoma	-
94	L.M.A.	74536	58	V	T. colon	Adenocarcinoma	-
95	A.P.G.	41432	63	F	T. colon	Adenocarcinoma	-
96	G.S.B.	53111	48	V	T. colon	Adenocarcinoma	-
97	J.O.F.	46932	72	V	T. colon	Adenocarcinoma	-
98	M.P.S.	31427	68	V	T. colon	Adenocarcinoma	-
99	P.G.J.	44768	51	V	T. colon	Adenocarcinoma	-
100	C.S.S.	61432	60	V	T. sigma	Adenocarcinoma	+
101	W.M.F.	55674	49	V	T. sigma	Adenocarcinoma	+
102	J.P.M.	43142	66	F	T. sigma	Adenocarcinoma	-

TABLA XXXV

Hoja 4

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
103	M.M.M.	39627	74	F	T. sigma	Adenocarcinoma	-
104	P.S.V.	76502	62	V	T. recto	Adenocarcinoma	+
105	M.V.L.	56428	64	V	T. recto	Adenocarcinoma	+
106	M.L.A.	61319	57	F	T. recto	Adenocarcinoma	+
107	J.A.M.	52984	69	F	T. recto	Adenocarcinoma	+
108	A.I.L.	81726	47	V	T. recto	Adenocarcinoma	-
109	R.V.L.	57294	54	V	T. recto	Adenocarcinoma	-
110	M.J.S.	42517	65	V	T. recto	Adenocarcinoma	-
111	A.L.G.	79236	46	V	T. recto	Adenocarcinoma	-
112	E.G.M.	45322	62	F	T. recto	Adenocarcinoma	-
113	R.G.S.	40116	52	V	T. ano	Ca. epidermoide	+
114	J.C.G.	63685	43	V	T. ano	Ca. epidermoide	+
115	M.C.R.	74621	48	F	T. ano	Ca. epidermoide	-
116	C.S.D.	66275	58	F	T. hígado	Ca. células hepáticas	+
117	M.R.C.	39464	52	V	T. hígado	Ca. células hepáticas	+
118	I.M.C.	81726	64	V	T. hígado	Ca. células hepáticas	+
119	E.J.P.	53219	62	V	T. hígado	Ca. colangiocelular	+
120	P.C.P.	46415	36	F	T. fosas nasales	Ca. epidermoide	+
121	B.C.S.	52614	40	V	T. fosas nasales	Ca. epidermoide	+
122	A.B.O.	69318	41	V	T. fosas nasales	Ca. anaplástico	-
123	A.M.A.	51108	45	V	T. laringe	Ca. epidermoide	+
124	F.I.H.	65584	59	V	T. laringe	Ca. epidermoide	+
125	C.S.L.	55728	44	V	T. laringe	Ca. epidermoide	-
126	R.G.C.	59621	42	V	T. laringe	Ca. epidermoide	-
127	J.C.G.	62316	48	V	T. laringe	Ca. epidermoide	-
128	V.V.Z.	58210	51	V	T. laringe	Ca. epidermoide	-
129	M.A.V.	50208	45	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
130	J.R.M.	50814	62	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
131	A.B.S.	36161	70	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
132	V.B.G.	54503	61	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
133	N.T.P.	55946	54	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
134	C.P.L.	56365	48	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
135	M.S.R.	55214	60	F	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
136	M.B.G.	57281	53	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+

Número	Nombre	Há. Cã.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
137	P.M.F.	58488	48	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
138	F.P.P.	57707	71	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
139	F.M.R.	59516	70	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
140	A.M.M.	60056	48	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
141	J.P.B.	64926	57	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
142	J.P.C.	59954	58	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
143	E.P.D.	63255	59	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
144	M.S.R.	66185	57	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
145	P.S.S.	61068	52	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
146	S.D.V.	61799	63	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
147	E.G.S.	67914	57	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
148	B.G.L.	47831	57	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
149	E.G.V.	64729	56	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
150	R.G.U.	55074	48	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
151	V.R.B.	53692	59	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
152	C.L.A.	62407	49	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
153	B.R.Z.	43298	47	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
154	J.P.C.	78026	64	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
155	E.R.S.	68259	52	F	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
156	J.M.V.	70026	60	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
157	J.M.B.	78040	58	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
158	N.O.C.	64227	62	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
159	M.P.C.	78307	59	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
160	A.H.Y.	65716	46	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
161	F.M.D.	71274	59	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
162	F.G.P.	77092	65	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
163	L.G.R.	78222	58	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
164	A.D.P.	76424	53	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
165	J.A.L.	57746	49	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
166	H.L.O.	79758	52	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
167	J.A.B.	79308	54	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
168	S.A.R.	76921	52	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
169	J.O.V.	58176	56	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
170	M.M.C.	74321	60	F	T. pulmón	Ca. epidermoide	+

TABLA XXXV

Hoja 6

Número	Nombre	H <sup>a</sup> . Ca.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
171	R.R.G.	70143	52	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	+
172	E.P.S.	73572	51	F	T. pulmón	Ca. epidermoide	-
173	A.U.T.	65124	58	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	-
174	C.R.V.	74860	50	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	-
175	J.E.V.	43274	48	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	-
176	V.A.S.	75120	39	V	T. pulmón	Ca. epidermoide	-
177	J.A.F.	66542	57	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
178	F.A.R.	67431	40	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
179	E.B.T.	64095	65	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
180	J.C.S.	4524	58	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
181	J.L.C.	80327	64	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
182	A.S.C.	78439	46	F	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
183	F.C.B.	48825	41	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	+
184	P.R.G.	52754	54	V	T. pulmón	Adenocarcinoma	-
185	M.L.L.	60753	56	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
186	A.M.R.	26382	62	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
187	S.M.M.	68176	50	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
188	J.M.B.	61852	52	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
189	J.O.M.	67239	65	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
190	V.P.G.	68739	50	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
191	F.S.G.	78410	36	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
192	A.S.P.	81202	53	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
193	A.M.G.	78147	50	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
194	J.A.J.	82867	58	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	+
195	J.G.P.	74561	62	V	T. pulmón	Ca. indiferenciado	-
196	M.S.B.	67716	59	F	T. pulmón	Ca. indiferenciado	-
197	P.J.R.	59684	49	F	T. mama	Adenocarcinoma	+
198	G.C.G.	72540	46	F	T. mama	Adenocarcinoma	+
199	S.C.R.	82383	28	F	T. mama	Adenocarcinoma	+
200	D.L.A.	82082	44	F	T. mama	Adenocarcinoma	+
201	V.M.M.	64171	37	F	T. mama	Adenocarcinoma	+
202	R.V.C.	78996	31	F	T. mama	Adenocarcinoma	+
203	C.P.P.	71565	39	F	T. mama	Adenocarcinoma	-
204	M.S.M.	66816	37	F	T. mama	Adenocarcinoma	-

TABLA XXXV

Hoja 7

Número	Nombre	Hª. Cª.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	67 Ga
205	M.P.G.	62384	65	F	T. mama	Ca. medular	+
206	D.J.V.	72384	42	F	T. mama	Ca. medular	+
207	V.P.R.	79127	31	F	T. mama	Ca. medular	-
208	P.P.L.	67371	28	F	T. mama	Ca. medular	-
209	O.F.R.	44328	76	F	T. ovario	Cistoadenocarcinoma	+
210	M.P.G.	67539	44	F	T. ovario	Cistoadenocarcinoma	+
211	G.S.L.	55526	59	F	T. endometrio	Adenocarcinoma	+
212	T.E.E.	79232	61	F	T. endometrio	Adenocarcinoma	+
213	S.R.M.	50434	54	F	T. endometrio	Adenocarcinoma	-
214	P.S.O.	61746	58	F	T. endometrio	Adenocarcinoma	-
215	R.R.F.	80111	57	F	T. endometrio	Adenocarcinoma	-
216	C.L.A.	71247	73	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	+
217	T.G.E.	56919	64	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	+
218	V.L.S.	81205	60	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	+
219	G.S.G.	77289	50	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	+
220	C.A.U.	66415	56	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	+
221	E.A.T.	55730	72	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	+
222	M.E.T.	72479	64	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	-
223	T.C.M.	78218	61	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	-
224	E.B.G.	70981	52	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	-
225	D.L.A.	65733	60	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	-
226	M.R.B.	68051	53	F	T. cérvix	Ca. epidermoide	-
227	S.L.V.	50182	60	F	T. cérvix	Adenocarcinoma	+
228	T.A.I.	47819	58	F	T. cérvix	Adenocarcinoma	-
229	M.E.E.	76224	65	F	T. cérvix	Adenocarcinoma	-
230	J.L.R.	80619	62	F	T. vagina	Ca. epidermoide	+
231	L.M.T.	69493	51	F	T. vagina	Ca. epidermoide	+
232	S.B.E.	65521	48	F	T. vulva	Ca. células escamosas	+
233	P.B.P.	73248	54	F	T. vulva	Ca. células escamosas	+
234	E.S.B.	52627	71	F	T. vulva	Ca. células escamosas	-
235	E.P.T.	68743	51	V	T. testículo	Seminoma	-
236	F.P.R.	14617	34	V	T. testículo	Seminoma	-
237	F.U.I.	71846	42	V	T. testículo	Ca. embrionario	+
238	P.G.P.	47624	68	V	T. próstata	Adenocarcinoma	-

TABLA XXXV

Hoja 8

Número	Nombre	Ha. Ca.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
239	C.S.O	58371	65	V	T. próstata	Adenocarcinoma	-
240	S.S.M.	81792	62	V	T. próstata	Adenocarcinoma	-
241	E.G.G.	54293	63	F	T. riñón	Adenoca. papilífero	+
242	F.V.R.	76011	48	V	T. riñón	Ca. células claras	+
243	H.E.P.	67113	54	V	T. riñón	Ca. células claras	-
244	P.L.T.	47094	4	V	T. riñón	Nefroblastoma	+
245	M.Y.F.	62640	3	F	T. riñón	Nefroblastoma	+
246	L.H.D.	58127	3	V	T. riñón	Nefroblastoma	+
247	I.S.R.	53216	38	V	T. vejiga	Ca. células transición	+
248	D.M.S.	70715	36	V	T. vejiga	Ca. células transición	-
249	J.C.S.	58144	31	V	T. tiroides	Adenoca. papilífero	+
250	A.A.V.	63425	34	V	T. tiroides	Adenoca. papilífero	+
251	S.G.H.	74315	38	V	T. tiroides	Adenoca. papilífero	+
252	A.F.E.	60294	42	F	T. tiroides	Adenoca. papilífero	+
253	C.T.P.	45576	28	V	T. tiroides	Adenoca. papilífero	-
254	V.N.G.	51298	37	F	T. tiroides	Adenoca. papilífero	-
255	R.E.H.	61937	40	V	T. tiroides	Adenoca. papilífero	-
256	H.R.S.	42016	56	V	T. tiroides	Adenoca. papilífero	-
257	G.A.C.	57318	38	V	T. tiroides	Adenoca. folicular	+
258	A.F.T.	72111	46	F	T. tiroides	Adenoca. folicular	+
259	O.S.F.	69448	75	F	T. tiroides	Adenoca. folicular	-
260	C.P.M.	56121	49	V	T. tiroides	Adenoca. folicular	-
261	A.T.G.	49834	67	F	T. tiroides	Ca. células gigantes	+
262	J.A.B.	52174	23	F	T. tiroides	Ca. células gigantes	+
263	C.B.S.	55879	5	V	T. suprarrenal	Neuroblastoma	+
264	P.C.R.	55374	40	V	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	+
265	L.B.M.	64831	59	V	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	+
266	M.G.F.	72029	39	V	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	+
267	T.S.E.	51605	42	F	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	+
268	J.C.C.	66897	45	V	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	+
269	F.B.G.	70403	38	V	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	-
270	S.R.N.	49687	53	V	T. cerebro	Glioblastoma multiforme	-
271	M.Q.O.	53229	3	V	T. cerebelo	Meduloblastoma	+
272	J.L.R.	68480	6	F	T. cerebelo	Meduloblastoma	+

TABLA XXXV

Hoja 9

Número	Nombre	Hª. Cª.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
273	M.T.H.	57426	4	F	T. cerebelo	Meduloblastoma	-
274	W.M.D.	62536	4	V	T. cerebelo	Meduloblastoma	-
275	J.M.T.	79590	39	V	T. escapula	Dermatofibrosarcoma	+
276	M.P.R.	82626	42	F	T. cuello	Fibrosarcoma	+
277	V.B.S.	73147	40	V	T. cuello	Fibrosarcoma	+
278	J.P.C.	56121	36	V	T. maxilar inferior	Fibrosarcoma	+
279	M.A.V.	58403	45	V	T. pulmón	Fibrosarcoma	+
280	V.G.M.	30189	18	F	T. cuello	Neurofibrosarcoma	-
281	M.M.J.	47088	48	V	T. cuello	Sarcoma indiferenciado	-
282	A.A.C.	60137	48	V	T. costilla	Sarcoma alveolar	+
283	M.C.O.	62421	54	F	T. brazo	Liposarcoma	+
284	D.J.V.	74625	62	V	T. muslo	Liposarcoma	+
285	A.P.S.	61428	50	V	T. estómago	Leiomiomasarcoma	-
286	E.M.N.	57148	58	F	T. endometrio	Leiomiomasarcoma	+
287	B.R.F.	63271	66	F	T. endometrio	Leiomiomasarcoma	-
288	L.E.D.	70037	25	V	T. fémur	Osteosarcoma	+
289	A.P.E.	56284	8	V	T. fémur	Osteosarcoma	+
290	M.M.T.	49175	24	V	T. fémur	Osteosarcoma	+
291	C.R.M.	72418	19	F	T. fémur	Osteosarcoma	+
292	L.D.A.	62982	12	V	T. fémur	Osteosarcoma	+
293	R.E.R.	54420	9	V	T. fémur	Osteosarcoma	+
294	G.D.M.	58169	16	F	T. fémur	Osteosarcoma	+
295	S.M.E.	47876	26	V	T. tibia	Osteosarcoma	+
296	E.R.D.	52908	17	V	T. tibia	Osteosarcoma	+
297	N.G.A.	46226	11	V	T. tibia	Osteosarcoma	+
298	F.P.R.	71931	10	V	T. tibia	Osteosarcoma	-
299	M.M.V.	54583	12	F	T. fémur	Sarcoma de Ewing	+
300	C.E.T.	50244	16	V	T. fémur	Sarcoma de Ewing	+
301	H.R.C.	57328	13	V	T. fémur	Sarcoma de Ewing	+
302	B.M.R.	70629	14	F	T. tibia	Sarcoma de Ewing	+
303	A.M.F.	63146	22	F	T. tibia	Sarcoma de Ewing	+
304	V.T.S.	58322	18	V	T. tibia	Sarcoma de Ewing	+
305	C.D.M.	48412	24	V	T. tibia	Sarcoma de Ewing	+
306	G.A.N.	55724	68	V	T. escapula	Condrosarcoma	+



TABLA XXXV

Hoja 10

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
307	A.M.P.	56498	80	V	T. escápula	Condrosarcoma	-
308	E.M.J.	65756	62	F	T. húmero	Condrosarcoma	+
309	T.R.D.	71425	57	V	T. húmero	Condrosarcoma	+
310	C.A.R.	38423	46	V	T. fémur	Condrosarcoma	+
311	A.B.D.	52640	52	V	T. fémur	Condrosarcoma	-
312	H.H.E.	66837	49	V	T. tibia	Condrosarcoma	+
313	P.B.A.	57248	32	F	T. cuello	Brill-Symmers	+
314	G.P.T.	73921	29	V	T. maxilar superior	Linfosarcoma	+
315	P.N.S.	45832	42	V	T. estómago	Linfosarcoma	+
316	S.V.N.	39685	44	V	T. íleon	Linfosarcoma	+
317	B.P.P.	57515	40	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
318	N.P.G.	53747	62	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
319	R.L.C.	46235	59	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
320	T.A.T.	72631	62	F	Mieloma múltiple	Mieloma	+
321	V.M.M.	67121	57	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
322	S.G.M.	52999	48	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
323	P.S.V.	58816	46	F	Mieloma múltiple	Mieloma	+
324	E.O.O.	61780	64	F	Mieloma múltiple	Mieloma	+
325	C.E.Z.	50381	50	F	Mieloma múltiple	Mieloma	+
326	H.M.H.	59739	47	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
327	F.T.S.	76246	52	V	Mieloma múltiple	Mieloma	+
328	C.M.A.	53460	45	V	Mieloma múltiple	Mieloma	-
329	O.L.R.	65874	51	V	Mieloma múltiple	Mieloma	-
330	U.R.D.	71816	66	V	Mieloma múltiple	Mieloma	-
331	J.M.A.	60654	43	F	Mieloma húmero	Mieloma	+
332	M.L.M.	68321	64	F	Mieloma iliaco	Mieloma	+
333	E.D.E.	70227	44	V	T. maxilar superior	Reticulosarcoma	+
334	A.H.C.	58941	36	F	T. cuello	Reticulosarcoma	+
335	Q.V.M.	74253	35	V	T. clavícula	Reticulosarcoma	+
336	T.C.U.	64594	32	F	T. mediastino	Reticulosarcoma	+
337	H.P.O.	77955	51	V	T. bazo	Reticulosarcoma	-
338	P.M.M.	53982	8	V	T. abdominal	Reticulosarcoma	+
339	V.H.L.	68819	49	V	T. abdominal	Reticulosarcoma	+
340	R.F.T.	71039	46	V	T. abdominal	Reticulosarcoma	+
341	I.C.P.	58721	26	V	T. fémur	Reticulosarcoma	+

TABLA XXXV

Hoja 11

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
342	J.T.L.	49314	34	V	T. fémur	Reticulosarcoma	+
343	T.A.M.	52136	62	F	Hodgkin	Predominio linfocítico	+
344	A.B.M.	43969	37	V	Hodgkin	Predominio linfocítico	+
345	C.J.C.	65947	48	F	Hodgkin	Predominio linfocítico	+
346	C.M.S.	61694	36	V	Hodgkin	Predominio linfocítico	+
347	P.G.P.	57618	40	F	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
348	R.R.T.	60576	19	V	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
349	S.F.C.	64475	18	F	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
350	A.L.M.	67242	17	V	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
351	F.C.C.	68068	46	V	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
352	A.M.L.	76100	12	V	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
353	T.M.N.	69636	65	F	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
354	J.P.M.	79750	34	V	Hodgkin	Esclerosis nodular	+
355	A.M.R.	68747	35	F	Hodgkin	Esclerosis nodular	-
356	D.L.C.	63768	64	F	Hodgkin	Esclerosis nodular	-
357	I.R.M.	64277	26	V	Hodgkin	Celularidad mixta	+
358	V.S.N.	67469	9	V	Hodgkin	Celularidad mixta	+
359	M.C.A.	63558	4	V	Hodgkin	Celularidad mixta	+
360	F.F.V.	25227	33	V	Hodgkin	Celularidad mixta	+
361	R.H.A.	73710	26	V	Hodgkin	Celularidad mixta	+
362	P.H.L.	69489	3	V	Hodgkin	Celularidad mixta	+
363	P.P.A.	76858	29	F	Hodgkin	Celularidad mixta	+
364	F.R.J.	67742	43	F	Hodgkin	Celularidad mixta	+
365	P.G.M.	79349	39	V	Hodgkin	Celularidad mixta	-
366	S.R.M.	42664	5	V	Hodgkin	Deplección linfocítica	+
367	A.S.Y.	69855	17	V	Hodgkin	Deplección linfocítica	+
368	E.V.S.	62943	30	V	Hodgkin	Deplección linfocítica	-

TABLA XXXV

Hoja 12

Número	Nombre	Hª. Cª.	Edad	Sexo	DIAGNOSTICO	<sup>67</sup> Ga
369	E.C.S.	74820	46	V	R. epidermoide seno maxilar	+
370	J.S.T.	57966	54	V	R. epidermoide lengua móvil	+
371	D.P.T.	69133	41	V	R. epidermoide lengua móvil	+
372	C.P.I.	66089	55	V	R. epidermoide suelo boca	+
373	A.C.S.	57682	36	V	R. mucoepidermoide parótida	+
374	P.A.A.	49475	59	V	R. mucoepidermoide parótida	+
375	M.H.H.	72311	39	V	R. epidermoide fosas nasales	+
376	D.J.V.	72384	43	F	R. carcinoma medular mama	+
377	R.L.C.	59084	42	F	R. adenocarcinoma papilífero tiroides	+
378	M.L.M.	62277	48	V	R. adenocarcinoma papilífero tiroides	-
379	J.J.D.	61826	35	V	R. carcinoma células gigantes tiroides	-
380	A.M.A.	56571	40	F	R. linfosarcoma parótida	-
381	E.D.E.	70227	44	V	R. reticulosarcoma maxilar superior	+
382	A.F.V.	73586	26	F	R. ganglios cervicales enfermedad Hodgkin	+
383	T.L.R.	58409	31	F	R. ganglios cervicales enfermedad Hodgkin	+
384	A.Y.D.	71570	36	V	M. cervicales mucoepidermoide parótida	+
385	J.A.N.	34870	48	V	M. cervicales epidermoide suelo boca	+
386	M.H.V.	43275	57	V	M. cervicales epidermoide suelo boca	+
387	D.A.D.	52816	39	V	M. cervicales epidermoide suelo boca	-
388	N.G.R.	65047	42	V	M. femoral epidermoide paladar blando	+
389	E.A.N.	38382	64	F	M. cervicales epidermoide base lengua	+
390	L.H.B.	64426	56	V	M. cervicales epidermoide base lengua	-
391	T.R.S.	55219	29	F	M. cervicales epidermoide cavum	+
392	M.L.G.	53584	34	V	M. cervicales epidermoide cavum	+
393	H.M.N.	61356	54	V	M. fosa ilíaca adenocarcinoma estómago	-

TABLA XXXV

Hoja 13

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	DIAGNOSTICO	<sup>67</sup> Ga
394	J.P.C.	39724	58	V	M. hepáticas adenocarcinoma estómago	+
395	A.R.T.	54118	51	V	M. hepáticas adenocarcinoma estómago	+
396	L.M.H.	57943	40	V	M. submandibular epidermoide lengua	+
397	E.C.N.	65281	48	V	M. hepáticas epidermoide pulmón	-
398	F.D.C.	70943	52	V	M. vertebrales epidermoide pulmón	+
399	G.T.M.	46024	47	V	M. vertebrales epidermoide pulmón	-
400	P.M.T.	49471	35	F	M. cerebral adenocarcinoma mama	-
401	E.L.D.	39625	46	F	M. craneales adenocarcinoma mama	+
402	M.I.A.	40464	39	F	M. craneales adenocarcinoma mama	+
403	C.A.M.	64879	36	F	M. vertebral y costal adenocarcinoma mama	+
404	S.P.D.	72176	44	F	M. vertebrales adenocarcinoma mama	-
405	E.L.T.	60327	36	V	M. pulmonares seminoma	+
406	D.E.P.	65780	42	V	M. pulmonares seminoma	+
407	F.U.I.	59622	45	V	M. peritoneales seminoma	+
408	C.F.M.	41724	59	V	M. abdominal adenoca. papilífero riñón	+
409	P.P.M.	50146	58	F	M. húmero carcinoma células claras riñón	+
410	L.F.R.	43354	62	V	M. vertebrales ca. células claras riñón	-
411	N.R.C.	57682	47	F	M. pélvica carcinoma células claras riñón	+
412	T.D.F.	62491	64	V	M. vertebrales ca. células transic. vejiga	+
413	N.L.M.	67874	32	V	M. max. sup. adenoca. folicular tiroides	+
414	C.V.L.	64432	29	F	M. vertebrales adenoca. folicular tiroides	-
415	J.B.S.	59328	36	F	M. supraclavicular melanoma dorso cuello	+
416	P.V.G.	38865	8	V	M. tibial neuroblastoma suprarrenal	+
417	J.B.G.	71556	17	V	M. pulmonares osteosarcoma fémur	+
418	E.E.L.	44629	22	V	M. pulmonares osteosarcoma fémur	+
419	N.L.F.	65945	16	F	M. craneales sarcoma Ewing fémur	+
420	A.B.P.	69831	12	V	M. malar sarcoma Ewing tibia	+
421	M.P.A.	58543	42	F	M. cervicales epidermoide desconocido	+
422	R.T.B.	53270	53	V	M. cervicales epidermoide desconocido	+
423	E.M.C.	56824	48	V	M. supraclavicular epidermoide desconocido	+

TABLA XXXV

Hoja 14

Número	Nombre	Hª. Cª.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
424	W.C.B.	40943	49	V	T. pulmón		+
425	M.A.B.	37219	54	V	T. pulmón		+
426	J.A.V.	56184	38	V	T. pulmón		+
427	L.A.F.	52373	74	F	T. pulmón		+
428	P.E.C.	65459	60	V	T. pulmón		+
429	T.A.E.	69928	55	V	T. pulmón		+
430	E.H.S.	43842	42	V	T. pulmón		+
431	O.E.Z.	72151	56	V	T. pulmón		+
432	C.S.V.	68436	63	V	T. pulmón		+
433	D.E.C.	61028	58	V	T. pulmón		+
434	U.E.C.	55903	50	V	T. pulmón		+
435	R.Y.F.	57472	72	V	T. pulmón		+
436	A.F.C.	53647	47	V	T. pulmón		+
437	P.O.P.	62559	29	V	T. pulmón		+
438	C.E.T.	64874	51	V	T. pulmón		+
439	A.N.C.	60255	43	V	T. pulmón		-
440	J.V.H.	56346	65	V	T. pulmón		-
441	A.H.C.	69019	48	V	T. pulmón		-
442	L.G.S.	67636	37	F	T. base lengua		+
443	A.A.R.	55815	52	V	T. base lengua		+
444	S.E.L.	54311	65	V	T. estómago		-
445	R.D.T.	71421	59	V	T. estómago		-
446	F.C.A.	70552	60	V	T. estómago		-
447	U.C.I.	53846	63	F	T. colon		+
448	D.L.D.	64778	57	V	T. colon		-
449	C.R.S.	58194	55	V	T. útero		-
450	P.S.C.	44129	48	V	T. cerebro		+
451	E.D.M.	39842	32	V	T. cerebro		+
452	M.T.C.	28756	44	F	T. cerebro		+
453	D.T.E.	65640	68	V	T. cerebro		+
454	S.C.P.	32327	39	V	T. cerebro		-
455	F.O.S.	67170	45	V	T. cerebro		-
456	A.A.F.	72543	10	V	T. tronco cerebral		-

TABLA XXXV

Hoja 15

Número	Nombre	Hª. Cª.	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
457	D.L.S.	54632	28	V	T. parótida	Warthin	-
458	S.E.H.	65856	19	V	T. parótida	Warthin	-
459	L.A.M.	61803	30	V	T. parótida	Warthin	-
460	C.C.N.	68935	34	V	Poliposis gástrica	Poliposis adenomatosa	-
461	M.T.C.	59127	54	F	Poliposis intestino	Poliposis adenomatosa	-
462	P.M.Z.	57415	48	V	Poliposis intestino	Poliposis adenomatosa	-
463	S.I.O.	67329	27	F	T. mama	Adenoma	-
464	U.M.M.	58387	31	F	T. mama	Adenoma	-
465	R.E.B.	63458	36	F	T. mama	Adenoma	-
466	C.P.G.	36674	24	F	T. mama	Adenoma	-
467	A.L.G.	45571	46	V	T. tiroides	Adenoma coloide	-
468	P.P.D.	54938	39	F	T. tiroides	Adenoma coloide	-
469	E.A.E.	56817	35	F	T. tiroides	Adenoma coloide	-
470	E.M.A.	51084	41	F	T. tiroides	Adenoma coloide	-
471	P.C.S.	70148	38	V	T. tiroides	Adenoma coloide	-
472	S.Q.A.	48257	42	V	T. cerebral	Meningioma	+
473	D.L.O.	53674	34	V	T. cerebral	Meningioma	-
474	E.C.V.	65209	38	F	T. cerebral	Meningioma	-
475	J.A.S.	58563	45	F	T. útero	Fibroma	-
476	E.L.N.	67439	62	F	T. útero	Fibroma	-
477	C.T.P.	64276	57	F	T. brazo	Lipoma	-
478	L.C.E.	61864	63	F	T. pared abdominal	Lipoma	-
479	B.N.H.	69172	41	V	T. estómago	Leiomioma	-
480	E.S.D.	56244	38	V	T. óseo	Osteoma	+
481	C.Y.M.	54630	24	V	T. óseo	Osteoma	-
482	L.G.S.	60854	54	V	T. óseo	Osteoma	-
483	D.U.N.	63750	36	V	T. óseo	Osteoma	-
484	B.M.H.	66248	47	V	T. óseo	Osteoma	-
485	F.M.L.	61694	17	V	T. submandibular	Quiste linfoepitelial	-
486	F.I.D.	62840	43	F	T. mediastino	Timoma linfoepitelial	-
487	P.L.V.	79765	65	F	Osteítis deformante	Paget	+
488	L.C.M.	57288	49	F	Osteítis deformante	Paget	+
489	D.H.E.	64977	43	V	Osteítis deformante	Paget	-
490	S.U.F.	68385	56	V	Osteítis deformante	Paget	-

TABLA XXXV

Hoja 16

Número	Nombre	H <sub>a</sub> . C <sub>a</sub> .	Edad	Sexo	Diagnóstico	Anatomía Patológica	<sup>67</sup> Ga
491	R.Q.P.	71241	38	F	Osteítis deformante	Paget	-
492	S.C.L.	57376	46	V	Osteítis deformante	Paget	-
493	D.N.T.	68243	54	V	Osteítis deformante	Paget	-
494	C.E.H.	59548	47	F	Osteítis deformante	Paget	-
495	N.S.R.	61719	34	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
496	L.P.D.	64604	46	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
497	S.P.I.	56831	38	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
498	C.N.S.	48452	42	F	T. hepática	Quiste hidatídico	-
499	A.S.D.	47021	50	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
500	S.C.E.	55284	21	F	T. hepática	Quiste hidatídico	-
501	D.Q.N.	72794	43	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
502	U.G.R.	65936	19	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
503	I.V.D.	69685	37	V	T. hepática	Quiste hidatídico	-
504	M.C.S.	57145	46	V	T. pulmón	Quiste hidatídico	-
505	L.R.D.	64368	40	F	T. pulmón	Quiste hidatídico	-
506	M.A.S.	52870	38	V	T. pulmón	Quiste hidatídico	-
507	L.B.E.	82744	62	V	Cirrosis hepática	Cirrosis	-
508	M.E.M.	36482	54	V	Cirrosis hepática	Cirrosis	-
509	N.P.E.	43971	59	V	Cirrosis hepática	Cirrosis	-
510	L.T.M.	76253	47	V	Cirrosis hepática	Cirrosis	-
511	T.E.A.	52756	64	V	Cirrosis hepática	Cirrosis	-
512	P.E.E.	66831	70	V	Cirrosis hepática	Cirrosis	-
513	S.A.J.	78178	57	V	Tb. pulmonar	Tuberculosis	+
514	L.I.D.	57540	32	F	Tb. pulmonar	Tuberculosis	-
515	C.A.L.	59329	36	V	Tb. pulmonar	Tuberculosis	-
516	D.L.D.	65082	41	V	Sarcoidosis	Sarcoidosis	+
517	A.Y.A.	61387	44	F	Sarcoidosis	Sarcoidosis	-
518	L.T.P.	29455	39	V	Aspergilosis	Aspergiloma	+
519	D.L.E.	34826	58	V	T. pulmón	Absceso	+
520	M.P.D.	60741	56	V	T. pulmón	Absceso	-
521	E.L.H.	75433	47	V	T. pulmón	Absceso	-
522	S.E.D.	58649	35	V	T. perirrenal	Absceso	+
523	N.G.L.	69284	45	V	T. intestinal	Absceso	+
524	R.G.G.	19131	41	V	T. pericardio	Quiste	-

## ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
1. TUMORES DE GLANDULAS EXO Y ENDOCRINAS Y DE SUPERFICIES EPITELIALES .....	262	178	67,94
- Glándulas salivales .....	11	9	81,82
Ca. mucoepidermoide de parótida .....	8	7	
Ca. adenoide quístico de parótida .....	3	2	
- Seno maxilar y cavidad oral .....	20	18	90,00
Ca. epidermoide de seno maxilar .....	1	1	
Ca. epidermoide porción móvil de lengua.	9	8	
Ca. epidermoide del suelo de la boca ...	5	4	
Ca. epidermoide de encía inferior .....	4	4	
Ca. adenoide quístico encía superior ...	1	1	
- Orofaringe .....	14	9	64,29
Ca. epidermoide de paladar blando .....	3	2	
Ca. epidermoide de amígdala .....	4	2	
Ca. epidermoide de base de lengua .....	6	5	
Ca. epidermoide de epiglotis .....	1	0	
- Esófago, estómago e intestino .....	70	36	51,43
Ca. epidermoide de esófago .....	12	6	
Adenocarcinoma de estómago .....	21	9	
Adenocarcinoma de íleon .....	1	1	
Carcinoide de íleon .....	2	1	
Adenocarcinoma de ciego .....	2	2	
Adenocarcinoma de colon .....	16	9	
Adenocarcinoma de sigma .....	4	2	
Adenocarcinoma de recto .....	9	4	
Ca. epidermoide de ano .....	3	2	



## ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
- Hígado .....	4	4	100,00
Ca. de células hepáticas .....	3	3	
Ca. colangiocelular .....	1	1	
- Vías respiratorias .....	77	64	83,12
Ca. epidermoide de fosas nasales .....	2	2	
Ca. anaplástico de fosas nasales .....	1	0	
Ca. epidermoide de laringe .....	6	2	
Ca. epidermoide de pulmón .....	48	43	
Adenocarcinoma de pulmón .....	8	7	
Ca. indiferenciado de pulmón .....	12	10	
- Mama .....	12	8	66,67
Adenocarcinoma .....	8	6	
Ca. medular .....	4	2	
- Aparato genital femenino .....	26	15	57,69
Cistoadenocarcinoma de ovario .....	2	2	
Adenocarcinoma de endometrio .....	5	2	
Ca. epidermoide de cérvix .....	11	6	
Adenocarcinoma de cérvix .....	3	1	
Ca. epidermoide de vagina .....	2	2	
Ca. células escamosas de vulva .....	3	2	
- Aparato genital masculino .....	6	1	16,67
Seminoma .....	2	0	
Ca. embrionario de testículo .....	1	1	
Adenocarcinoma de próstata .....	3	0	

ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
- Aparato urinario .....	8	6	75,00
Adenocarcinoma papilífero de riñón ....	1	1	
Ca. renal de células claras .....	2	1	
Nefroblastoma .....	3	3	
Ca. vesical de células de transición ..	2	1	
- Tiroides .....	14	8	57,14
Adenocarcinoma papilífero .....	8	4	
Adenocarcinoma folicular .....	4	2	
Ca. de células gigantes .....	2	2	
2. TUMORES DEL TEJIDO NERVIOSO .....	12	8	66,67
- Células nerviosas .....	1	1	100,00
Neuroblastoma de suprarrenal .....	1	1	
- Glía .....	11	7	63,64
Glioblastoma multiforme .....	7	5	
Meduloblastoma .....	4	2	
3. TUMORES MESENQUIMALES .....	38	31	81,58
- Tejido fibroso .....	8	6	75,00
Dermatofibrosarcoma protub. escápula ..	1	1	
Fibrosarcoma de cuello .....	2	2	
Fibrosarcoma de maxilar inferior .....	1	1	
Fibrosarcoma de pulmón .....	1	1	
Neurofibrosarcoma de cuello .....	1	0	
Sarcoma indiferenciado de cuello .....	1	0	
Sarcoma alveolar de costilla .....	1	1	

## ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
- Tejido adiposo .....	2	2	100,00
Liposarcoma de brazo .....	1	1	
Liposarcoma de muslo .....	1	1	
- Tejido muscular .....	3	1	33,33
Leiomiomasarcoma de estómago .....	1	0	
Leiomiomasarcoma de endometrio .....	2	1	
- Tejidos del esqueleto (huesos, cartílago).	25	22	88,00
Osteosarcoma de fémur .....	7	7	
Osteosarcoma de tibia .....	4	3	
Sarcoma de Ewing de fémur .....	3	3	
Sarcoma de Ewing de tibia .....	4	4	
Condrosarcoma de escápula .....	2	1	
Condrosarcoma de húmero .....	2	2	
Condrosarcoma de fémur .....	2	1	
Condrosarcoma de tibia .....	1	1	
4. TUMORES DE TEJIDOS HEMATOPOYETICOS Y			
LINFOIDES .....	56	48	85,71
- Tejido linfoide .....	4	4	100,00
Linfoma gigante-folicular de cuello ...	1	1	
Linfosarcoma de maxilar superior .....	1	1	
Linfosarcoma de estómago .....	1	1	
Linfosarcoma de íleon .....	1	1	



## ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	$^{67}\text{Ga}$ +	%
- Tejido reticular y células plasmáticas ...	52	44	84,62
Mieloma múltiple .....	14	11	
Mieloma de húmero .....	1	1	
Mieloma de iliaco .....	1	1	
Reticulosarcoma maxilar superior .....	1	1	
Reticulosarcoma de cuello .....	1	1	
Reticulosarcoma de clavícula .....	1	1	
Reticulosarcoma de mediastino .....	1	1	
Reticulosarcoma de bazo .....	1	0	
Reticulosarcoma abdominal .....	3	3	
Reticulosarcoma de fémur .....	2	2	
Enfermedad de Hodgkin:			
Predominio linfocítico .....	4	4	
Esclerosis nodular .....	10	8	
Celularidad mixta .....	9	8	
Deplección linfocítica .....	3	2	
CASOS TOTALES .....	368	265	72,01

# RECIDIVAS TUMORALES

	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
Epidermoide de seno maxilar .....	1	1	
Epidermoide de porción móvil de la lengua .....	2	2	
Epidermoide del suelo de la boca .....	1	1	
Mucoepidermoide de parótida .....	2	2	
Epidermoide de fosas nasales .....	1	1	
Carcinoma medular de mama .....	1	1	
Adenocarcinoma papilífero de tiroides .....	2	1	
Carcinoma de células gigantes de tiroides .....	1	0	
Linfosarcoma de parótida .....	1	0	
Reticulosarcoma de maxilar superior .....	1	1	
Ganglios cervicales en enfermedad de Hodgkin .....	2	2	
CASOS TOTALES .....	15	12	80,00

TABLA XXXVII

## ENFERMEDADES MALIGNAS SECUNDARIAS CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
Cervicales de mucoepidermoide de parótida .....	1	1	
Cervicales de epidermoide de suelo de boca .....	3	2	
Femoral de epidermoide de paladar blando .....	1	1	
Cervicales de epidermoide de base de lengua .....	2	1	
Cervicales de epidermoide de cavum .....	2	2	
Fosa iliaca de adenocarcinoma de estómago .....	1	0	
Hepáticas de adenocarcinoma de estómago .....	2	2	
Submandibular de epidermoide de lengua .....	1	1	
Hepáticas de epidermoide de pulmón .....	1	0	
Vertebrales de epidermoide de pulmón .....	2	1	
Cerebral de adenocarcinoma de mama .....	1	0	
Craneales de adenocarcinoma de mama .....	2	2	
Vertebral y costal de adenocarcinoma de mama .....	1	1	
Vertebrales de adenocarcinoma de mama .....	1	0	
Pulmonares de seminoma .....	2	2	
Peritoneales de seminoma .....	1	1	
Abdominal de adenocarcinoma papilífero renal .....	1	1	
Húmero de carcinoma renal de células claras .....	1	1	
Vertebrales de carcinoma renal de células claras .....	1	0	
Pélvica de carcinoma renal de células claras .....	1	1	
Vertebrales de células de transición de vejiga .....	1	1	
Maxilar superior de adenocarcinoma folicular tiroideo ...	1	1	
Vertebrales de adenocarcinoma folicular tiroideo .....	1	0	
Supraclavicular de melanoma dorso del cuello .....	1	1	
Tibial de neuroblastoma suprarrenal .....	1	1	
Pulmonares de osteosarcoma de fémur .....	2	2	
Craneales de sarcoma de Ewing de fémur .....	1	1	
Maxilar de sarcoma de Ewing de tibia .....	1	1	
Cervicales de epidermoide de origen desconocido .....	2	2	
Supraclavicular de epidermoide de origen desconocido ....	1	1	
CASOS TOTALES .....	40	31	77,50

ENFERMEDADES MALIGNAS SIN COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	Casos	$^{67}\text{Ga}$ +	%
Tumoración pulmonar .....	18	15	
Tumoración de base de lengua .....	2	2	
Tumoración de estómago .....	3	0	
Tumoración de colon .....	2	1	
Tumoración de útero .....	1	0	
Tumoración cerebral .....	6	4	
Tumor de tronco cerebral .....	1	0	
CASOS TOTALES .....	33	22	66,67

TABLA XXXIX

ABLA XL	Casos	<sup>67</sup> Ga +	%
TUMORES .....	30	2	6,67
.1. Tumores de glándulas exo y endocrinas y de superficies epiteliales .....	15	0	0,00
Cistoadenoma linfomatoso papilífero de parótida .....	3	0	
Poliposis adenomatosa gástrica .....	1	0	
Poliposis adenomatosa intestinal .....	2	0	
Adenoma de mama .....	4	0	
Adenoma coloide tiroideo .....	5	0	
.2. Tumores del tejido nervioso .....	3	1	33,33
Meningioma .....	3	1	
.3. Tumores mesenquimales .....	10	1	10,00
Fibroma de útero .....	2	0	
Lipoma de brazo .....	1	0	
Lipoma de pared abdominal .....	1	0	
Leiomioma gástrico .....	1	0	
Osteoma .....	5	1	
.4. Tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides .....	2	0	0,00
Quiste linfopitelial submandibular .....	1	0	
Timoma linfopitelial .....	1	0	
EXCEPCIONES NO TUMORALES .....	38	8	21,05
Osteítis deformante .....	8	2	
Quiste hidatídico hepático .....	9	0	
Quiste hidatídico pulmonar .....	3	0	
Cirrosis hepática .....	6	0	
Tuberculosis pulmonar .....	3	1	
Sarcoidosis .....	2	1	
Aspergilosis .....	1	1	
Absceso pulmonar .....	3	1	
Absceso perirrenal .....	1	1	
Absceso intestinal .....	1	1	
Quiste pericárdico .....	1	0	
CASOS TOTALES .....	68	10	14,71



## CASUISTICA

---

CONTROLES .....	10
ENFERMEDADES MALIGNAS .....	456
Con comprobación anatomopatológica .....	423
Primitivas .....	368
Recidivas .....	15
Metástasis .....	40
Sin comprobación anatomopatológica .....	33
ENFERMEDADES BENIGNAS .....	68
Tumores .....	30
Otras afecciones .....	38

---

CASOS TOTALES	534
---------------	-----

---

# PORCENTAJE DE POSITIVIDADES

---

ENFERMEDADES MALIGNAS .....	72,37
Con comprobación anatomopatológica ...	72,81
Primitivas .....	72,01
Recidivas .....	80,00
Metástasis .....	77,50
Sin comprobación anatomopatológica ...	66,67
ENFERMEDADES BENIGNAS .....	14,71
Tumores .....	6,67
Otras afecciones .....	21,05

---

TABLA XLII

## RESULTADOS

	V.P.	F.N.	V.N.	F.P.	TOTAL
T. glándulas exo y endocrinas y de superficies epiteliales	178	84			262
T. tejido nervioso	8	4			12
T. mesenquimales	31	7			38
T. tejidos hematopoyéticos y linfoides	48	8			56
Recidivas	12	3			15
Metástasis	31	9			40
Sin comprobación anatomopatológica	22	11			33
<hr/>					
Tumores			28	2	30
Afecciones no tumorales			30	8	38
TOTAL	330	126	58	10	524
Porcentaje	%				
	72,37	27,63	85,29	14,71	100,00

V.P. : Verdadero positivo

F.N. : Falso negativo

V.N. : Verdadero negativo

F.P. : Falso positivo

TABLA XLIII

**TABLA DE CONTINGENCIA DE ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS,  
RECIDIVAS Y METASTASIS (CON COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA)**

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Primitivas	265 (268)	103 (100)	368
Recidivas	12 (11)	3 (4)	15
Metástasis	31 (29)	9 (11)	40
TOTAL	308	115	423

$$\chi^2 = 0,034 + 0,090 + 0,091 + 0,250 + 0,138 + 0,364 = \underline{0,967}$$

$$P < 0,750$$

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,046 + 0,063 + 0,023 + 0,563 + 0,078 + 0,568 = \underline{1,341}$$

$$P < 0,750$$

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA XLIV

TABLA DE CONTINGENCIA DE ENFERMEDADES MALIGNAS CON  
COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA Y ENFERMEDADES  
MALIGNAS SIN COMPROBACION ANATOMOPATOLOGICA

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
E. malignas con A.P.	308 (306)	115 (117)	423
E. malignas sin A.P.	22 (24)	11 (9)	33
TOTAL	330	126	456

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,007 + 0,053 + 0,260 + 0,250 = \underline{0,570}$$

$$P < 0,500$$

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA XLV

TABLA DE CONTINGENCIA DE ENFERMEDADES MALIGNAS  
Y ENFERMEDADES BENIGNAS

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Enfermedades malignas	330 (296)	126 (160)	456
Enfermedades benignas	10 (44)	58 (24)	68
TOTAL	340	184	524

$$\chi^2 \text{ corregida} = 3,791 + 7,439 + 27,051 + 46,760 = \underline{85,041}$$

$$P < 0,005$$

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA XLVI

**TABLA DE CONTINGENCIA DE LOS DIVERSOS GRUPOS ANATOMOPATOLOGICOS  
DE LAS ENFERMEDADES MALIGNAS PRIMITIVAS**

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Epidermoides	91 (86)	29 (34)	120
Adenocarcinomas	62 (78)	47 (31)	109
Sarcomas	66 (56)	12 (22)	78
Otros tumores	46 (44)	15 (17)	61
TOTAL	265	103	368

$$\chi^2 = 0,291 + 0,735 + 3,282 + 9,258 + 1,786 + 4,545 + 0,091 + 0,235 = \underline{19,223}$$

$$P < 0,005$$

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA XLVII

TABLA DE CONTINGENCIA DE CARCINOMAS EPIDERMOIDES Y ADENOCARCINOMAS

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Epidermoides	91 (80)	29 (40)	120
Adenocarcinomas	62 (73)	47 (36)	109
TOTAL	153	76	229

$$\chi^2 \text{ corregida} = 1,378 + 3,306 + 1,812 + 3,063 = \underline{9,559}$$

$$P < 0,005$$

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA XLVIII



TABLA DE CONTINGENCIA DE CARCINOMAS EPIDERMOIDES Y SARCOMAS

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Epidermoides	91 (95)	29 (25)	120
Sarcomas	66 (62)	12 (16)	78
TOTAL	157	41	198

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,213 + 0,490 + 0,198 + 1,266 = \underline{2,167}$$

$$P < 0,250$$

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA XLIX

TABLA DE CONTINGENCIA DE CARCINOMAS EPIDERMOIDES Y OTROS TUMORES

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Epidermoides	91 (91)	29 (29)	120
Otros tumores	46 (46)	15 (15)	61
TOTAL	137	44	181

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,003 + 0,009 + 0,005 + 0,017 = \underline{0,034}$$

$$P < 0,900$$

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA L

TABLA DE CONTINGENCIA DE ADENOCARCINOMAS Y SARCOMAS

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Adenocarcinomas	62 (75)	47 (34)	109
Sarcomas	66 (53)	12 (25)	78
TOTAL	128	59	187

$$\chi^2 \text{ corregida} = 2,430 + 4,596 + 2,948 + 7,290 = \underline{17,264}$$

$$P < 0,005$$

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA LI

TABLA DE CONTINGENCIA DE ADENOCARCINOMAS Y OTROS TUMORES

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Adenocarcinomas	62 (69)	47 (40)	109
Otros tumores	46 (39)	15 (22)	61
TOTAL	108	62	170

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,815 + 1,056 + 1,083 + 2,557 = \underline{5,511}$$

$$P < 0,025$$

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA LII

TABLA DE CONTINGENCIA DE SARCOMAS Y OTROS TUMORES

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Sarcomas	66 (63)	12 (15)	78
Otros tumores	46 (49)	15 (12)	61
TOTAL	112	27	139

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,099 + 0,817 + 0,250 + 0,521 = \underline{1,687}$$

$$P < 0,250$$

NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA LIII

TABLAS DE CONTINGENCIA DE ENFERMEDADES BENIGNAS TOTALES Y GRUPOS  
PARCIALES DE LAS MISMAS TOMADOS AL AZAR

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Benignas	10 (10)	58 (58)	68
Azar	8 (8)	42 (42)	50
TOTAL	18	100	118

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,025 + 0,004 + 0,031 + 0,006 = 0,066 \quad P < 0,900$$

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga}$	TOTAL
Benignas	10 (9)	58 (58)	68
Azar	5 (6)	35 (34)	40
TOTAL	15	93	108

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,028 + 0,038 + 0,375 + 0,007 = 0,448 \quad P < 0,750$$

	$^{67}\text{Ga} +$	$^{67}\text{Ga} -$	TOTAL
Benignas	10 (8)	58 (60)	68
Azar	2 (4)	28 (26)	30
TOTAL	12	86	98

$$\chi^2 \text{ corregida} = 0,281 + 0,104 + 1,563 + 0,087 = 2,035 \quad P < 0,250$$

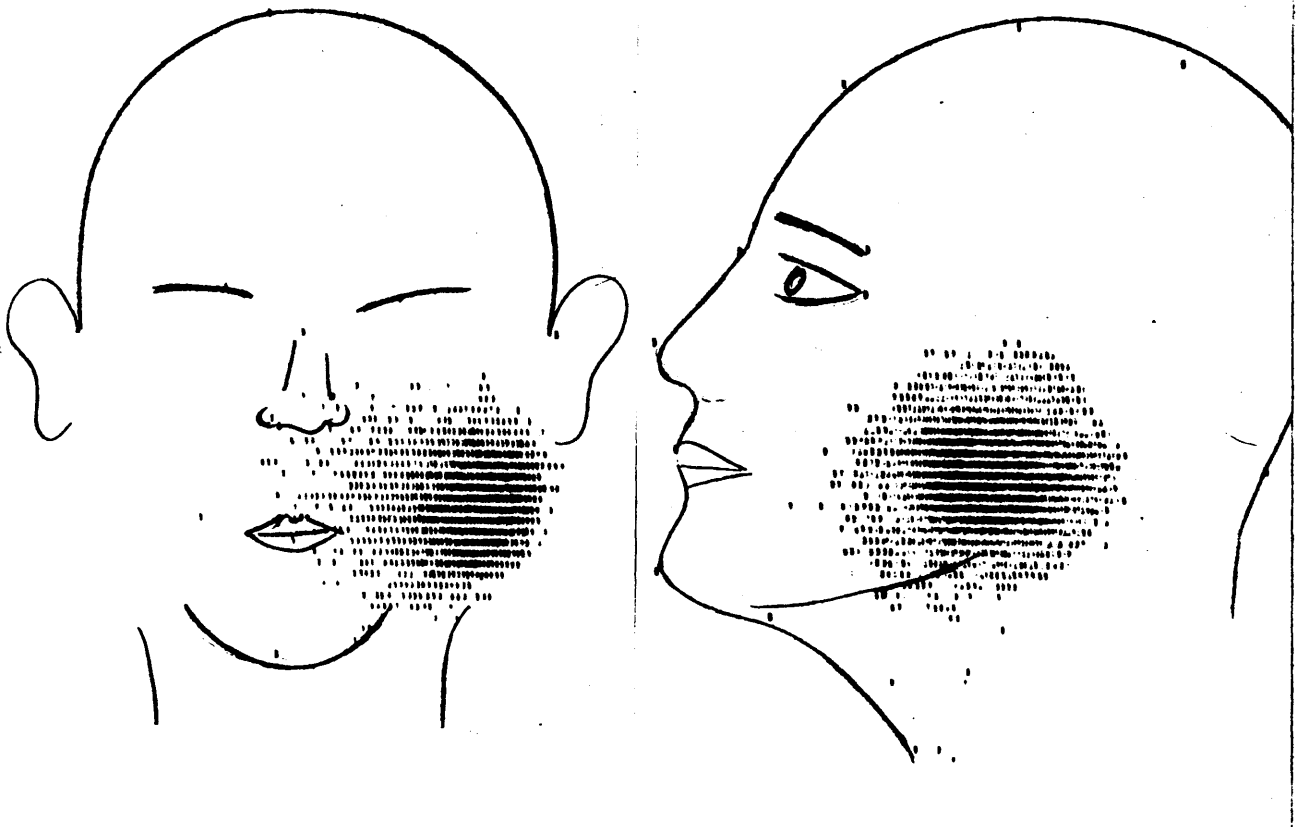
NO EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

TABLA LIV

## 10. ICONOGRAFIA

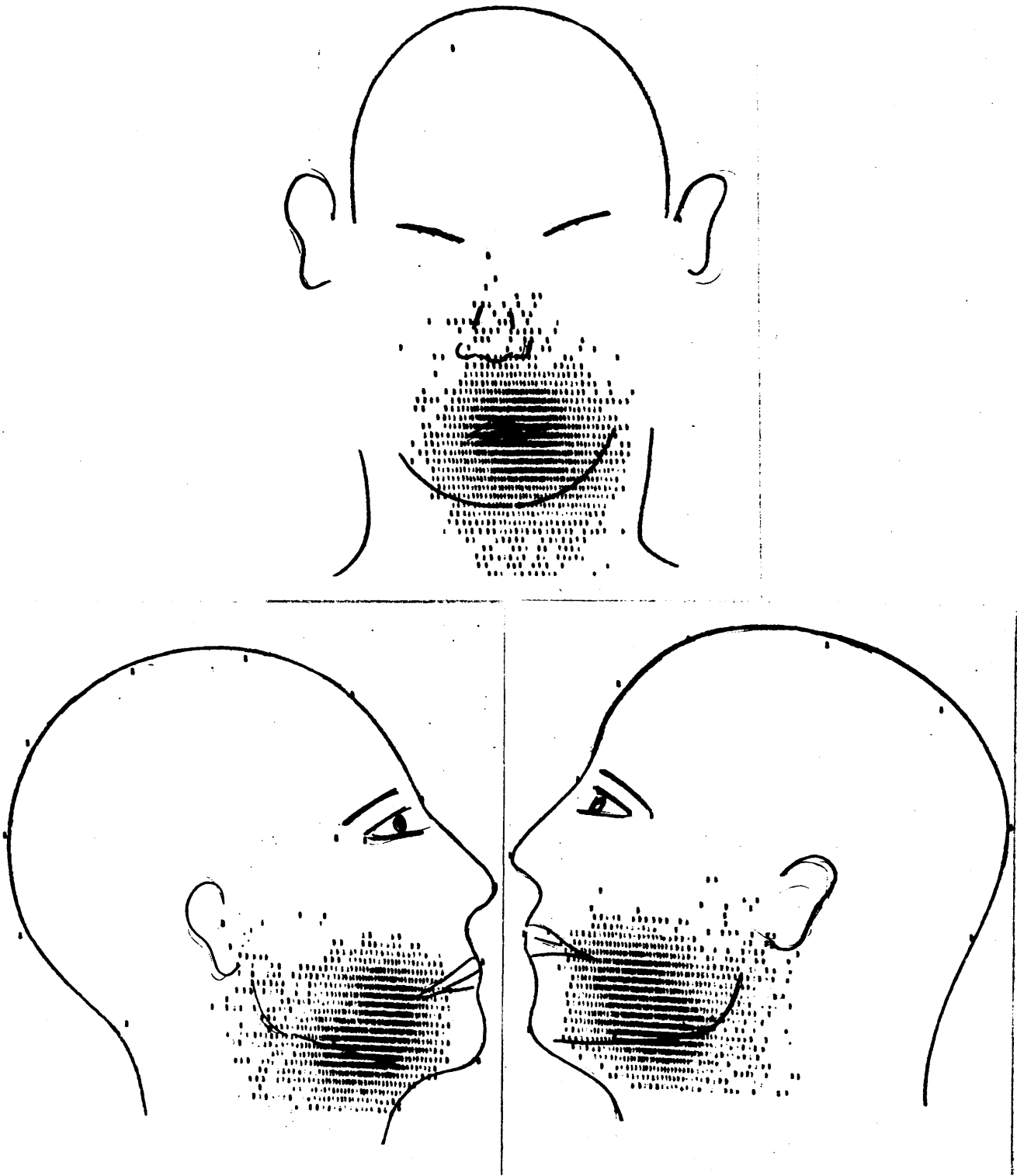
### 10.1. ENFERMEDADES MALIGNAS



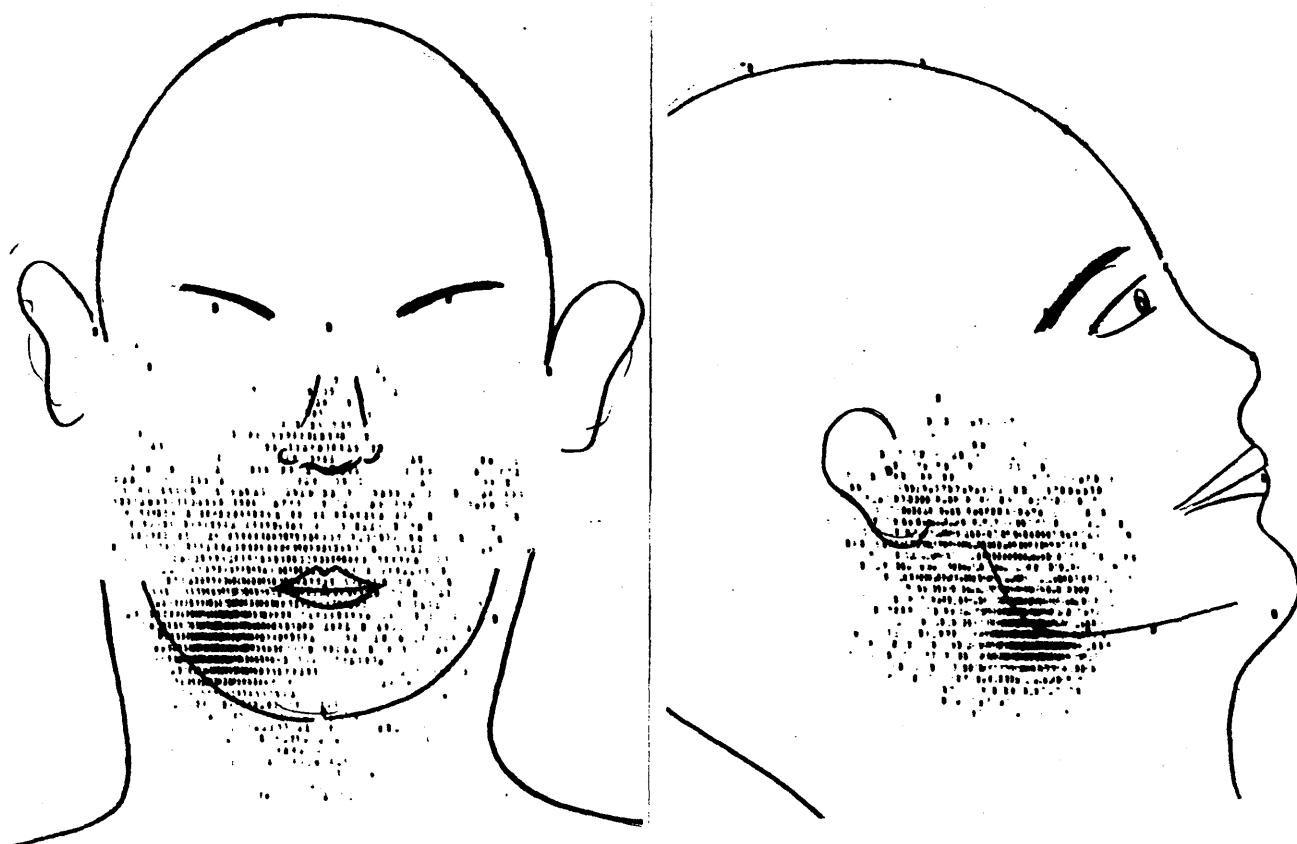


Caso 4. Carcinoma mucoepidermoide de parótida.

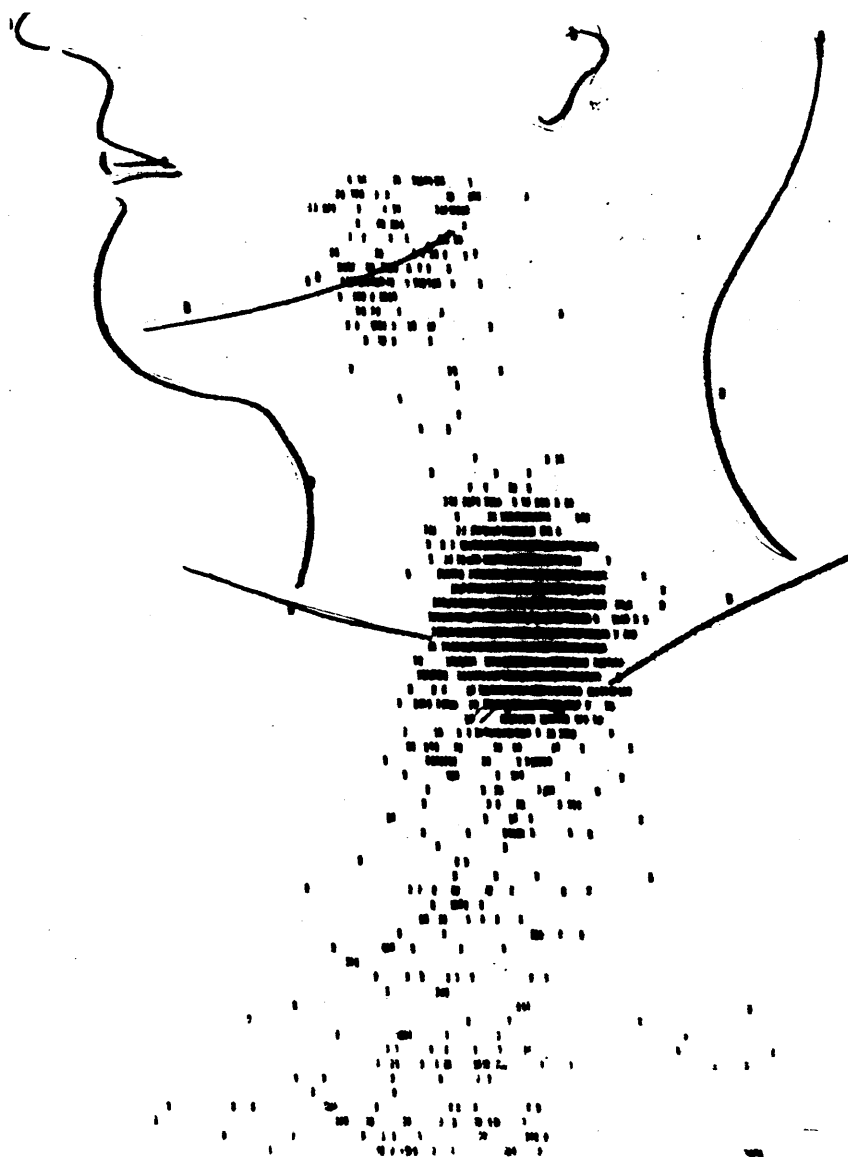
Figura 4



Caso 19. Carcinoma epidermoide de lingua móvil.

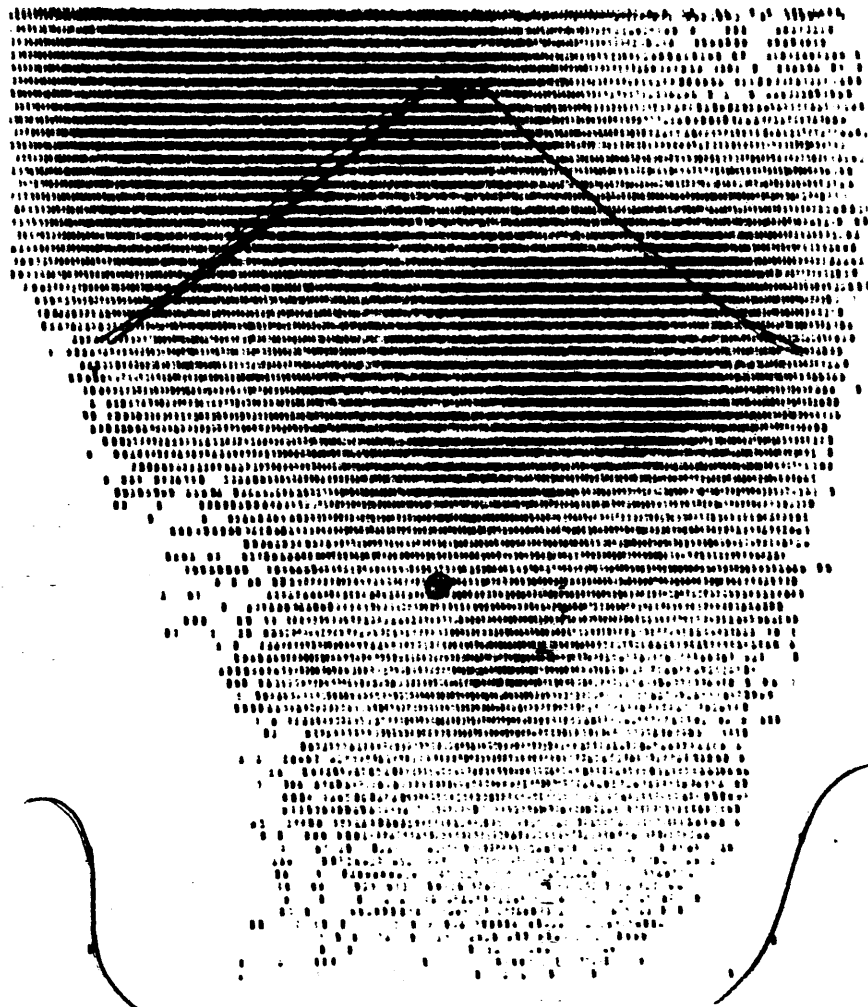


Caso 22. Carcinoma epidermoide del suelo de la boca.



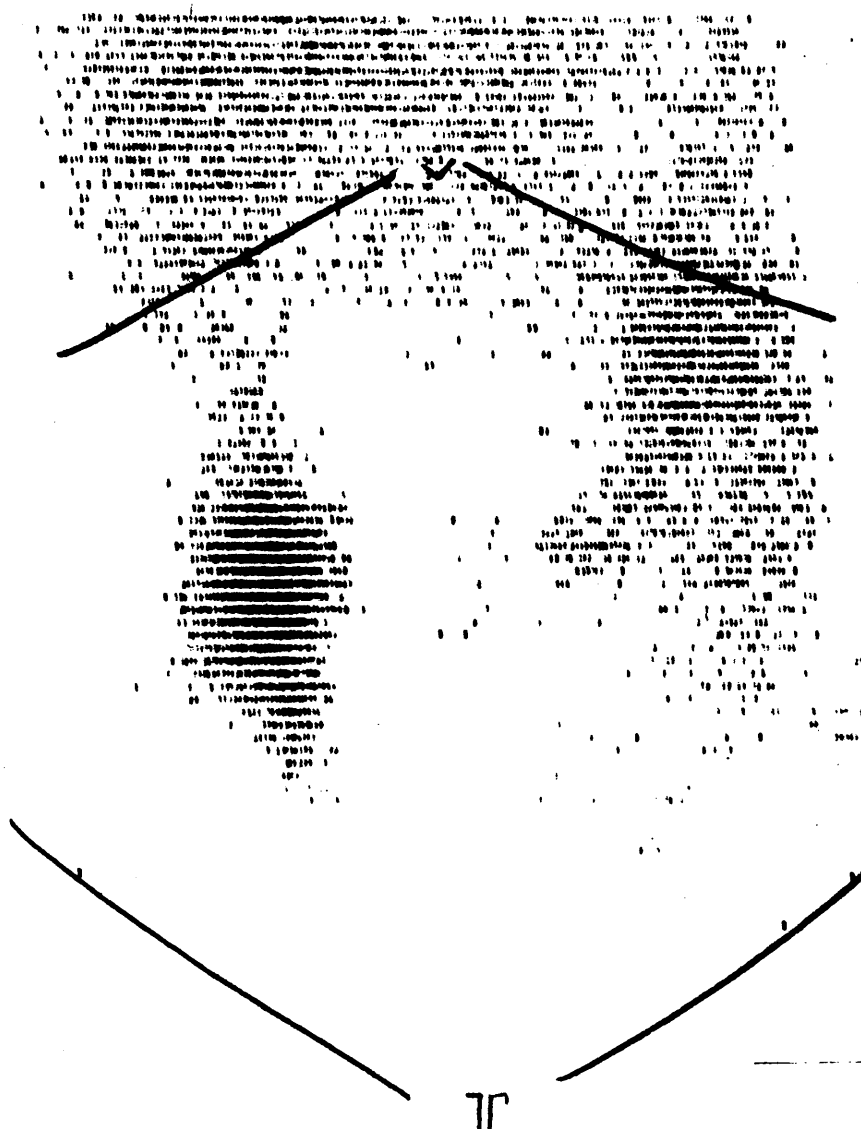
Caso 47. Carcinoma epidermoide del tercio superior del esófago.

Figura 7



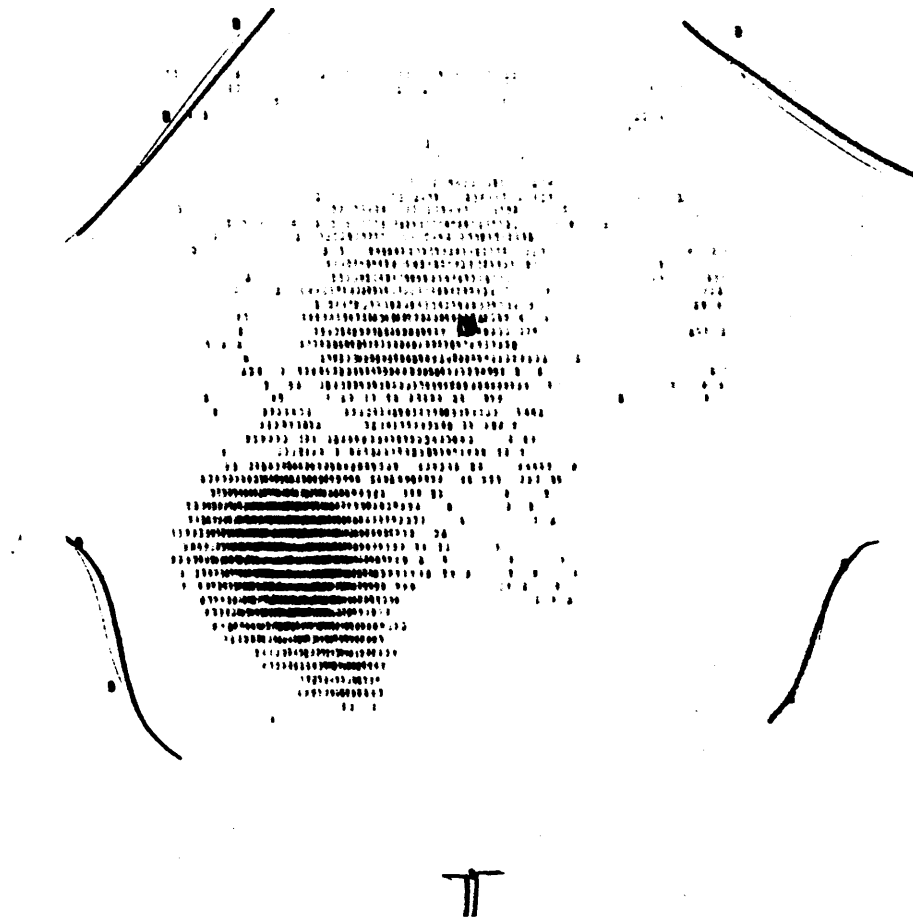
Caso 64. Adenocarcinoma de estômago.

Figura 8

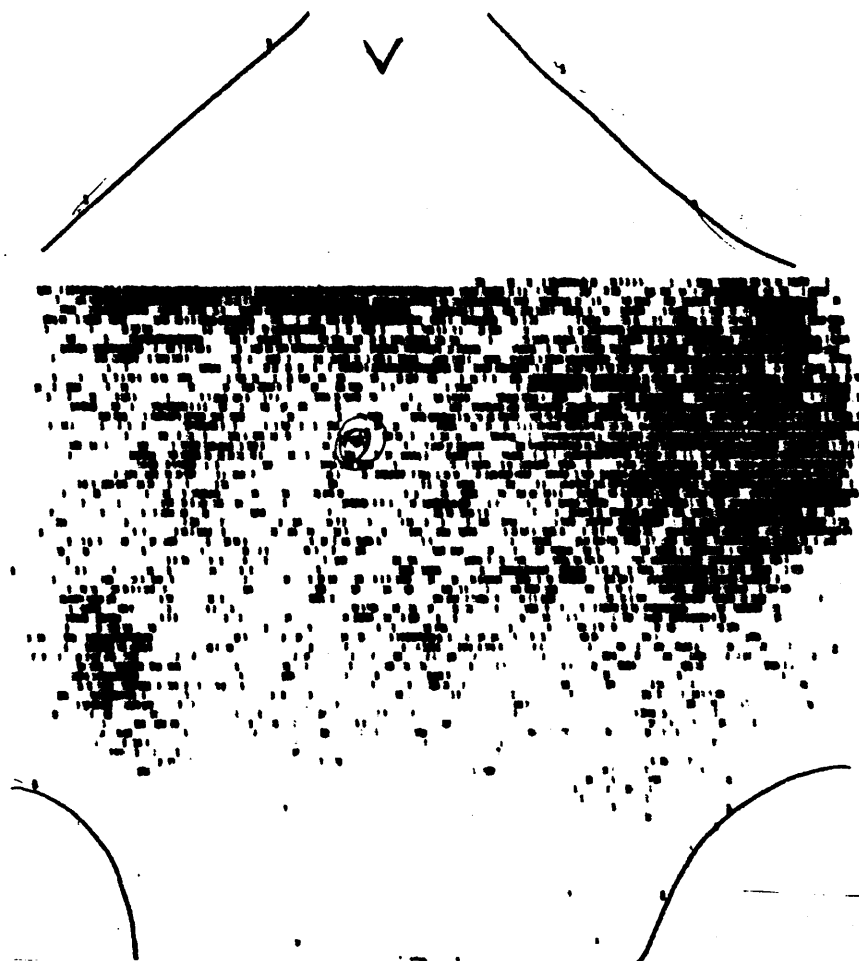


Caso 79. Adenocarcinoma de íleon.

Figura 9



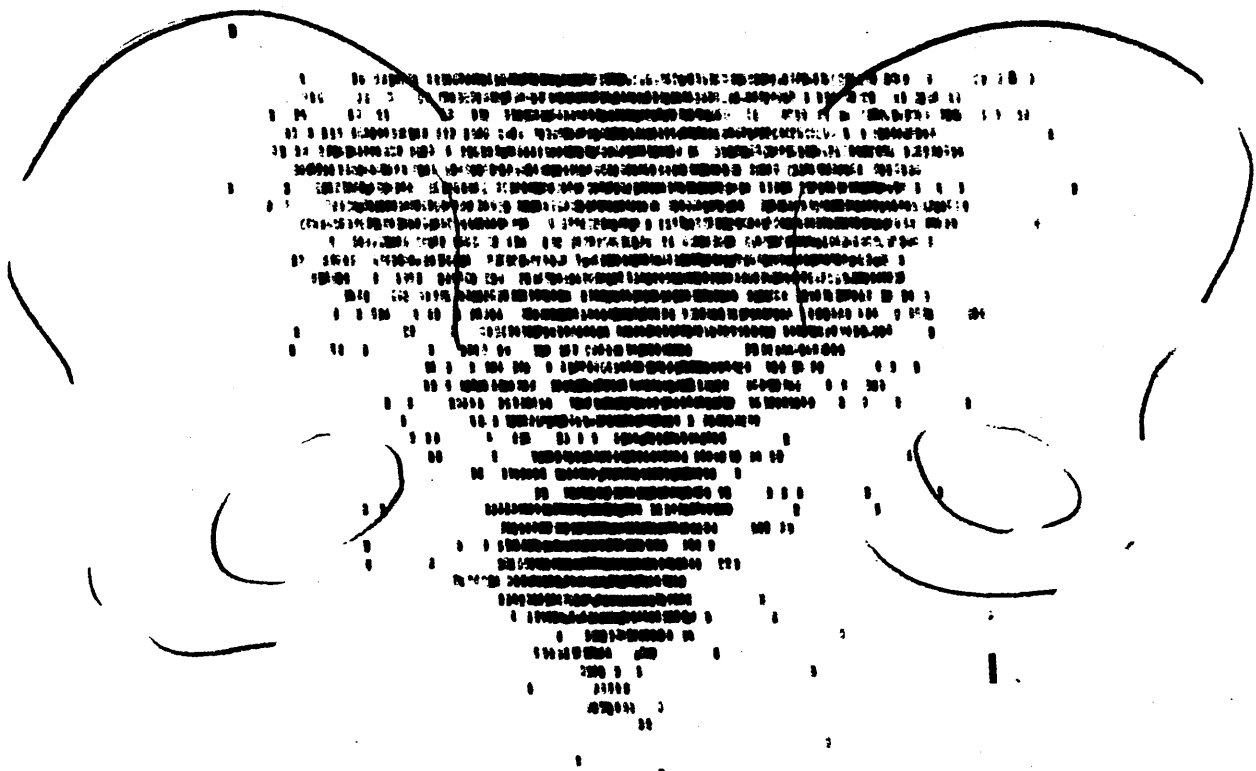
Caso 82. Adenocarcinoma de ciego.



Caso 87. Adenocarcinoma de colon.

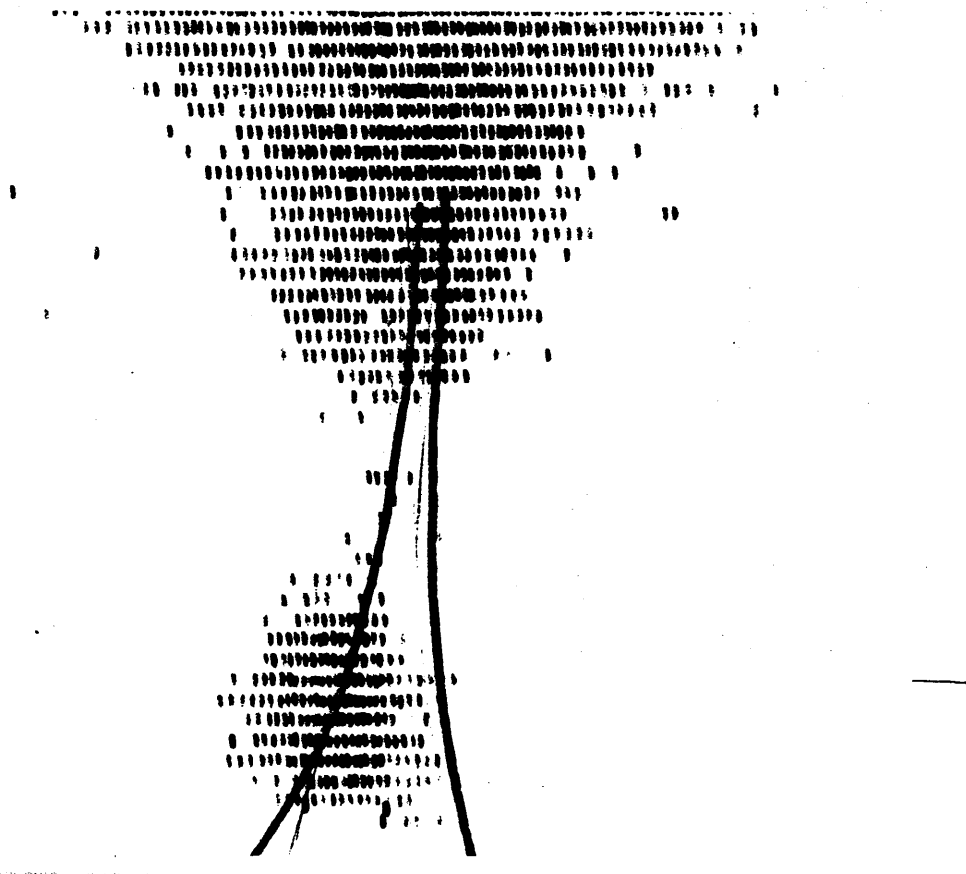
Figura 11





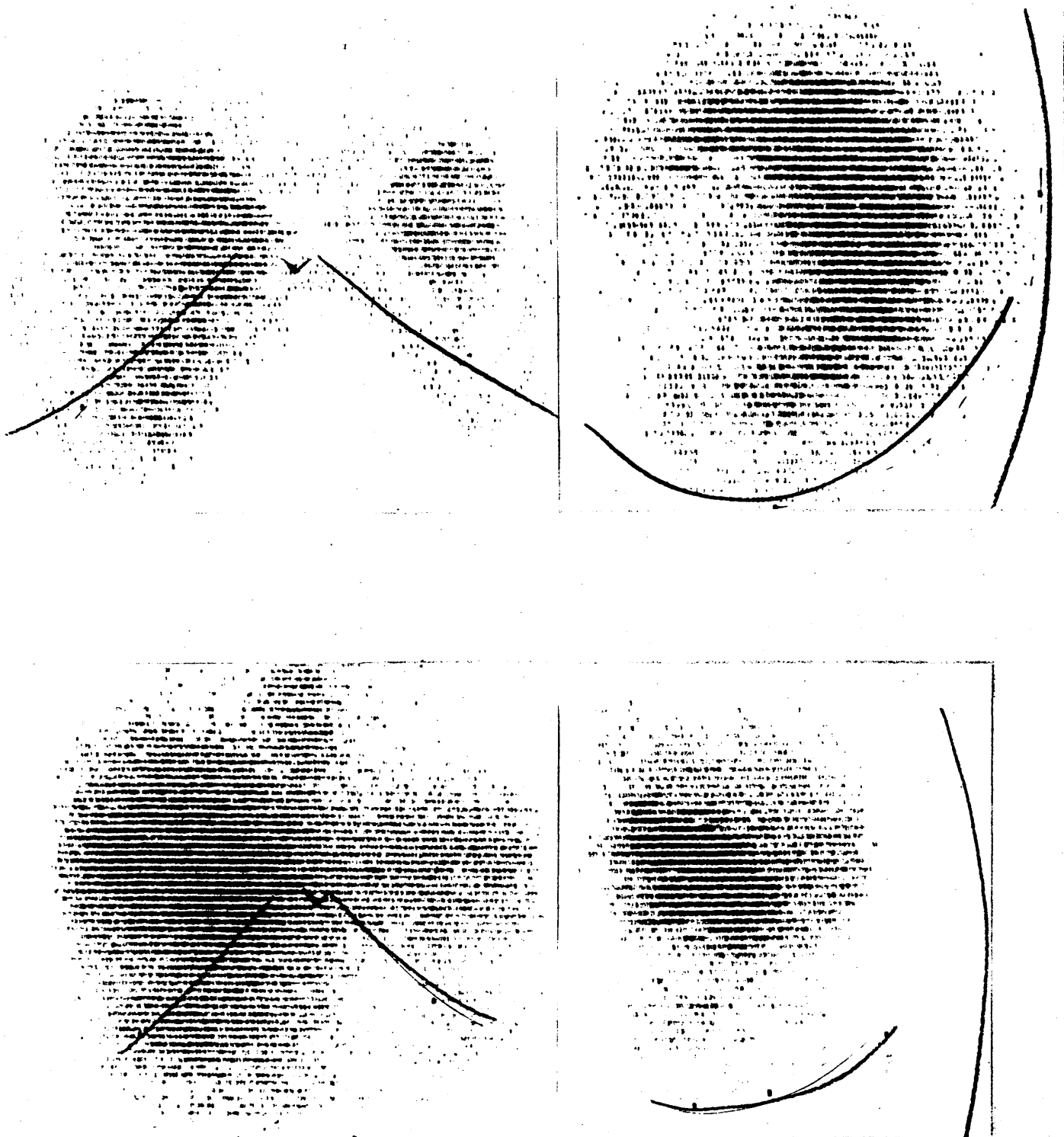
Caso 105. Adenocarcinoma de recto.

Figura 12

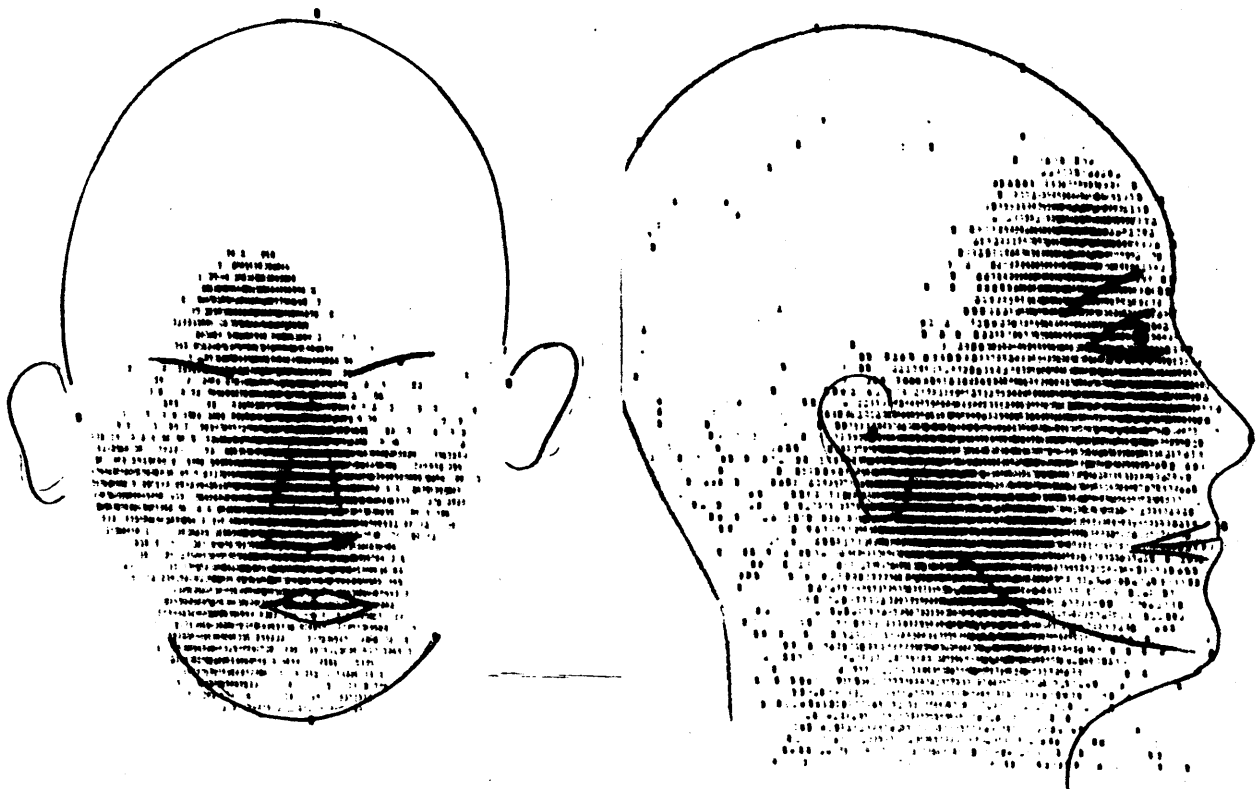


Caso 114. Carcinoma epidermoide de ano.

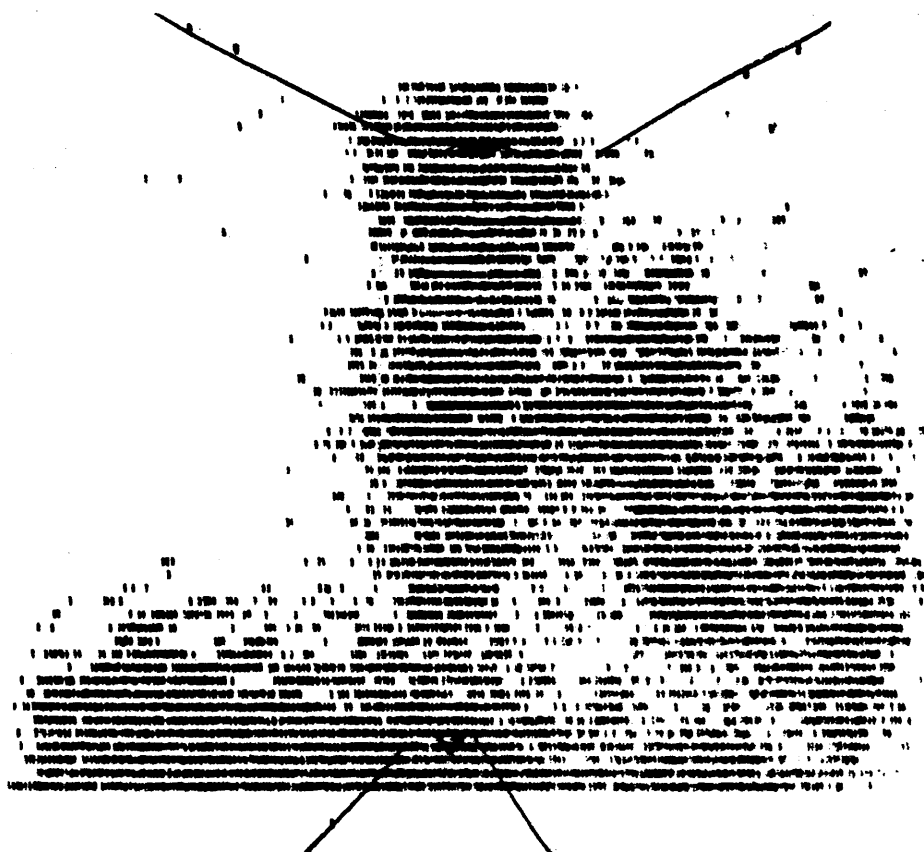
Figura 13



Caso 116. Carcinoma de células hepáticas. Las imágenes superiores fueron obtenidas con  $^{198}\text{Au}$  coloidal; las inferiores con citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .



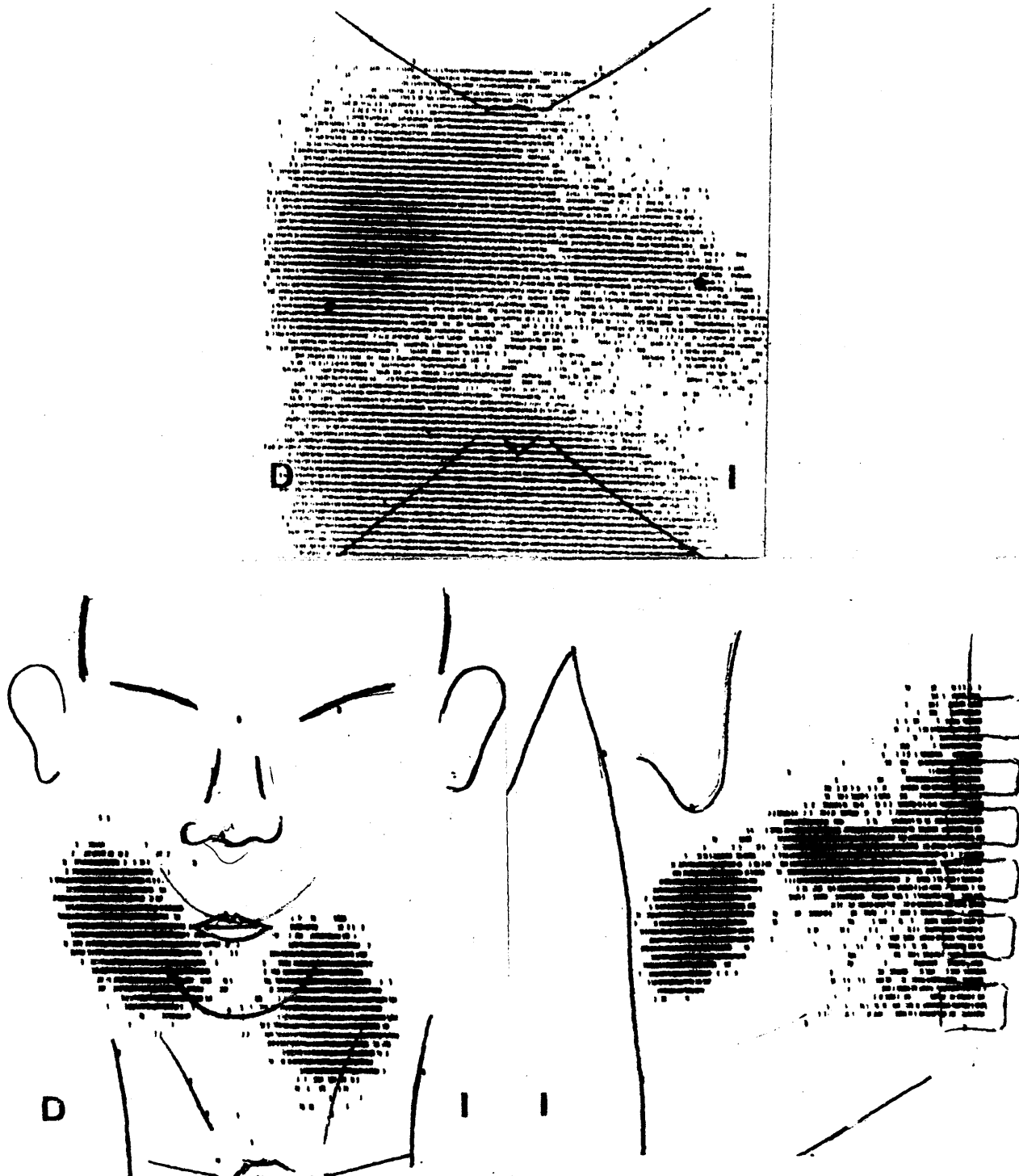
Caso 121. Carcinoma epidermoide de fosa nasal derecha.



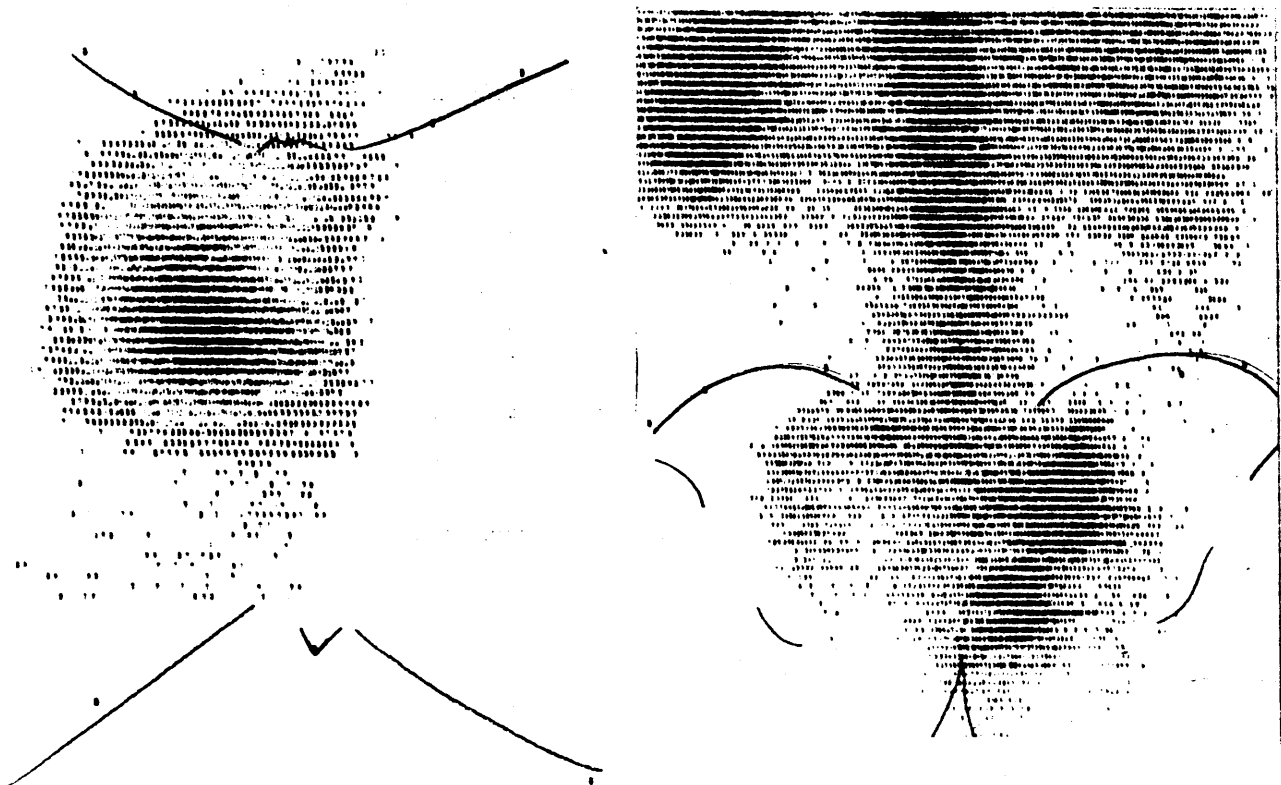
Caso 129. Carcinoma epidermoide de pulmón izquierdo.



Caso 134. Carcinoma epidermoide de vértice pulmonar con metástasis en columna dorsal.



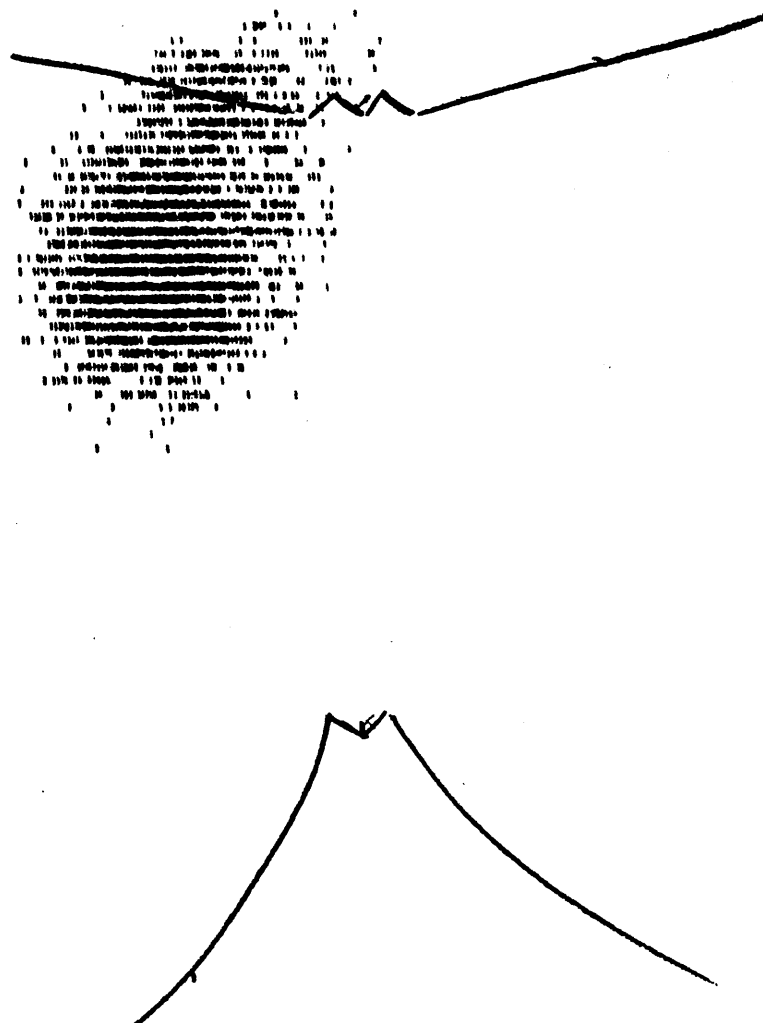
Caso 160. Carcinoma epidermoide de pulmón derecho con metástasis en regiones laterales del cuello y parrilla costal izquierda.



Caso 167. Carcinoma epidermoide del pulmón derecho con metástasis  
pélvicas.

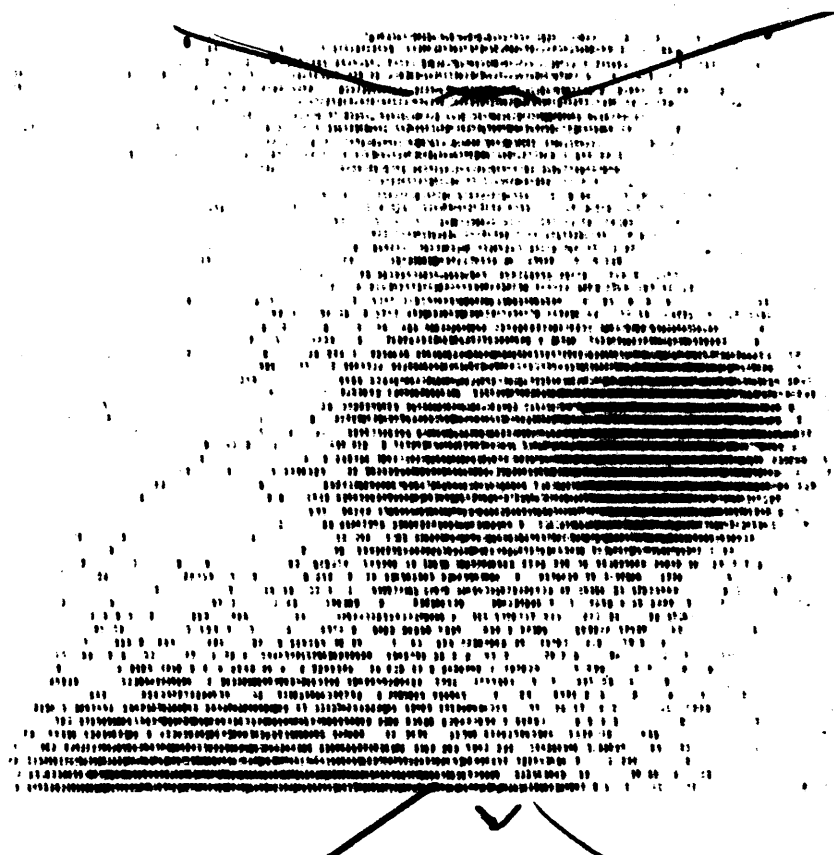
Figura 19





Caso 182. Adenocarcinoma del pulmón derecho.

Figura 20



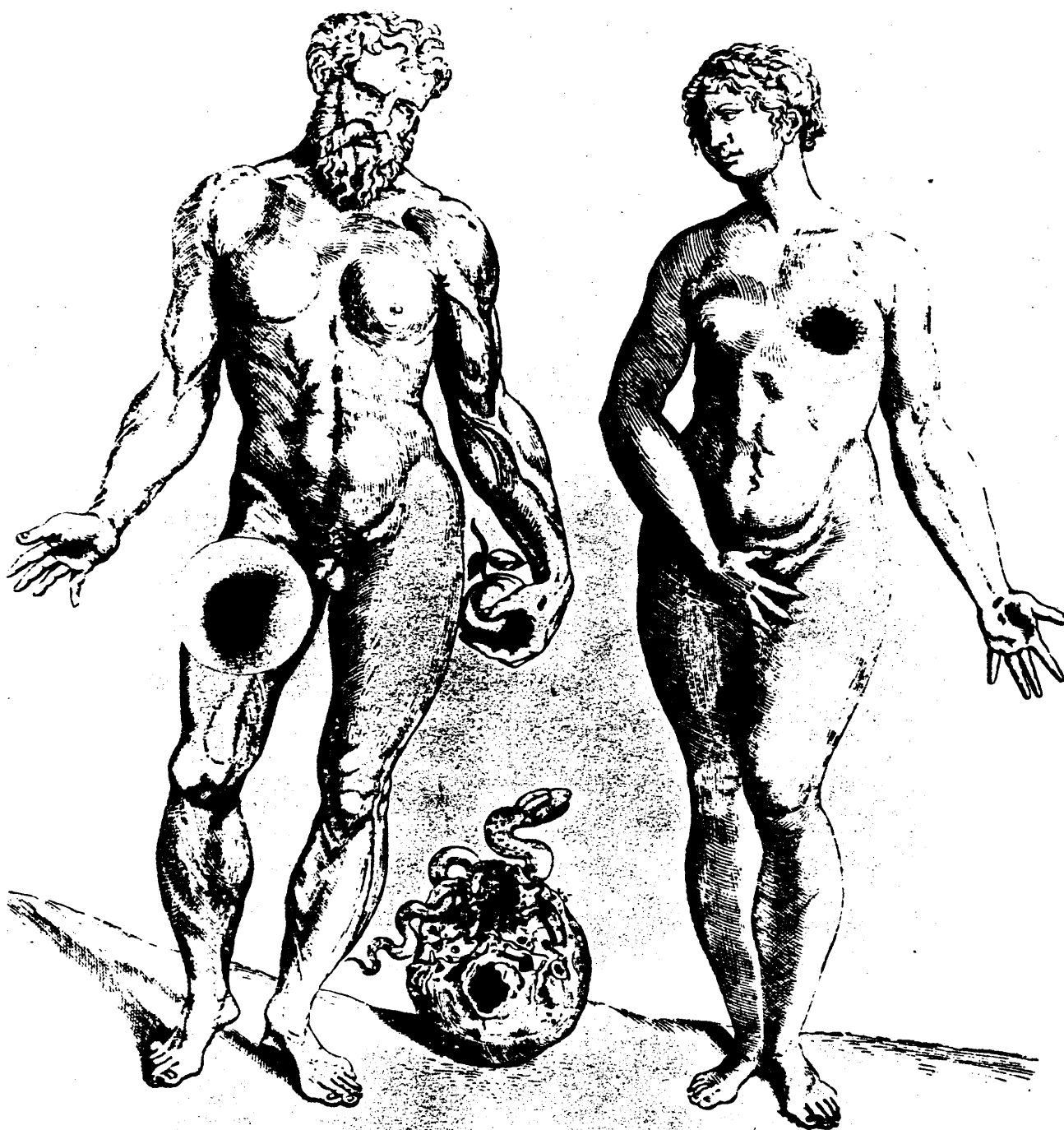
Caso 186. Carcinoma indiferenciado de pulmón izquierdo.

Figura 21



Caso 200. Diseminación de un adenocarcinoma de mama.

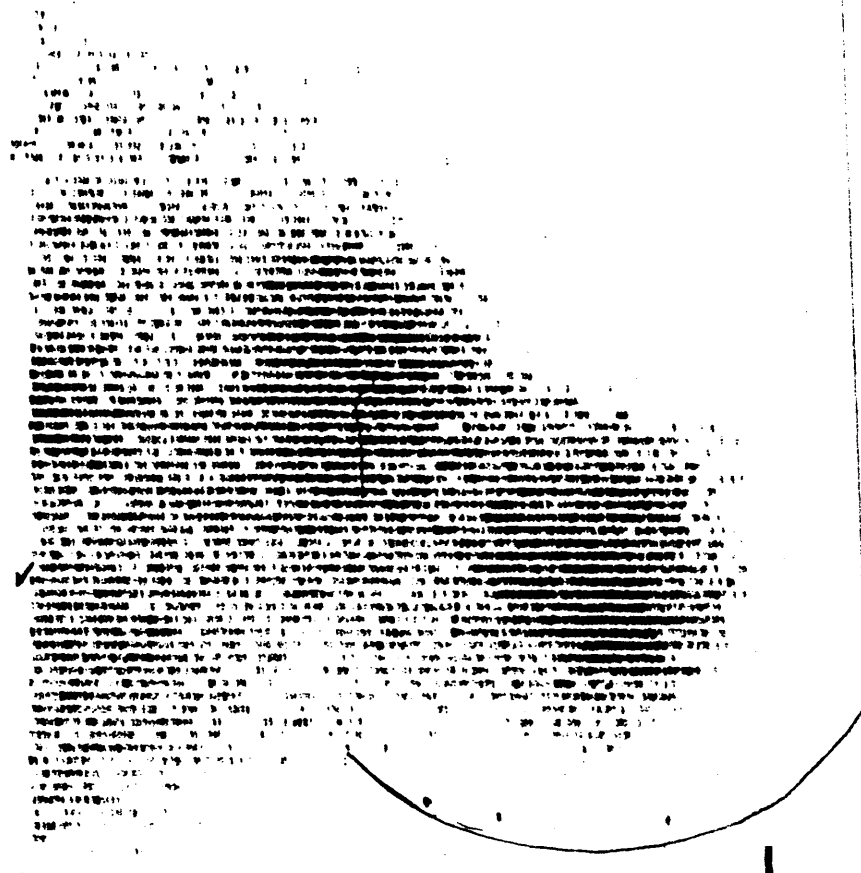
Figura 22



Caso 201. Adenocarcinoma de mama.

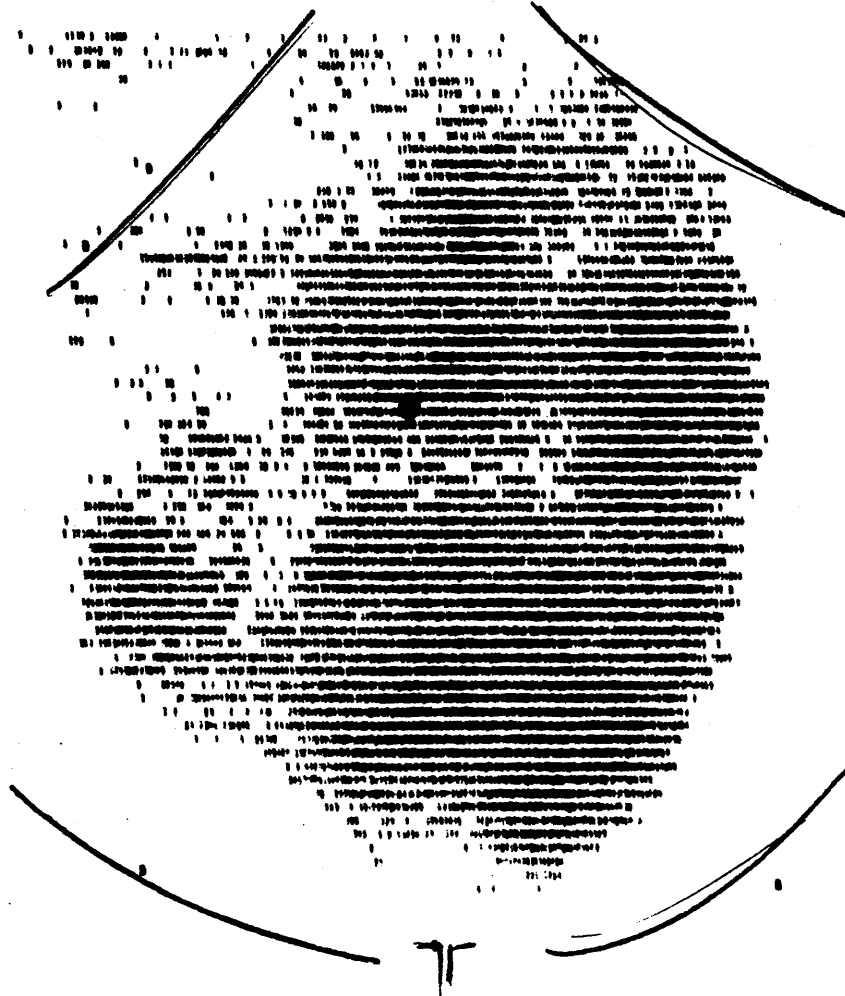
Caso 284. Liposarcoma de muslo.

Figura 23



Caso 202. Adenocarcinoma de mama izquierda.

Figura 24



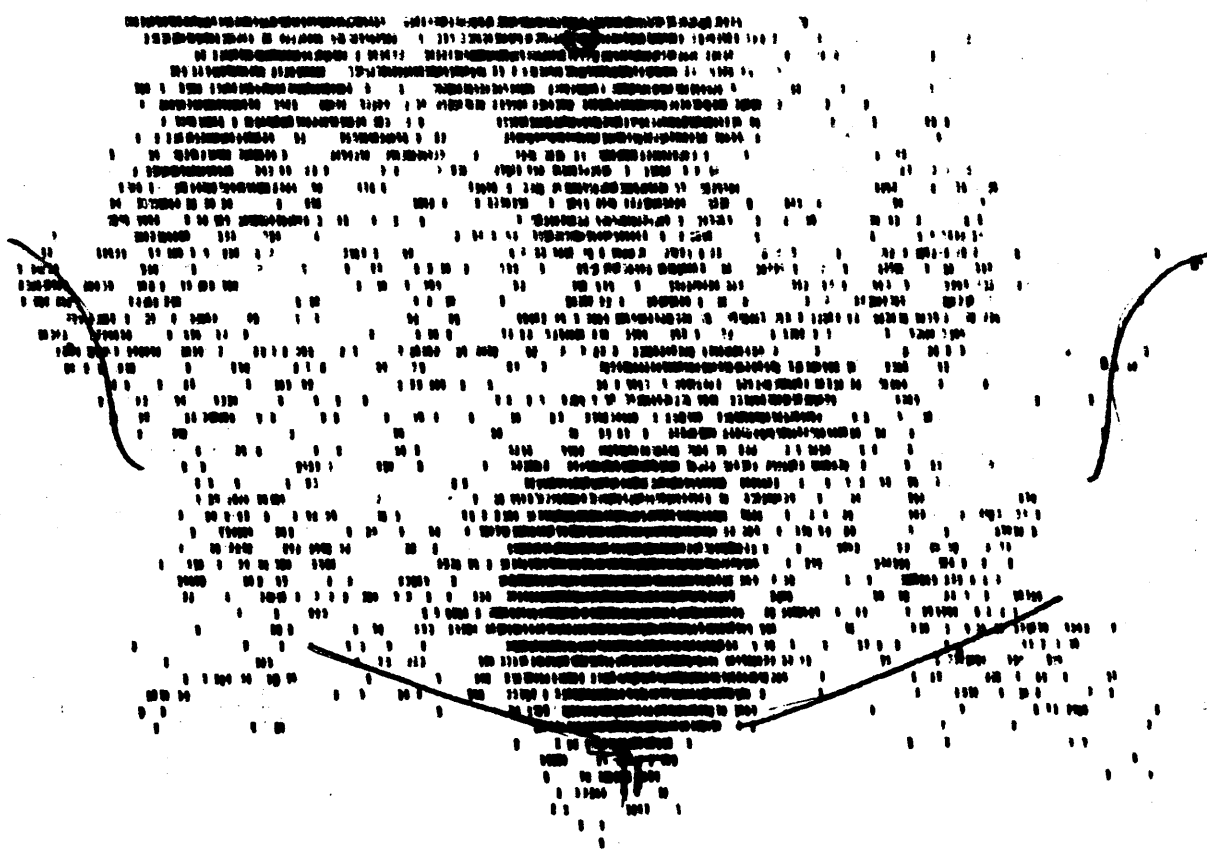
Caso 210. Cistoadenocarcinoma de ovario.

Figura 25



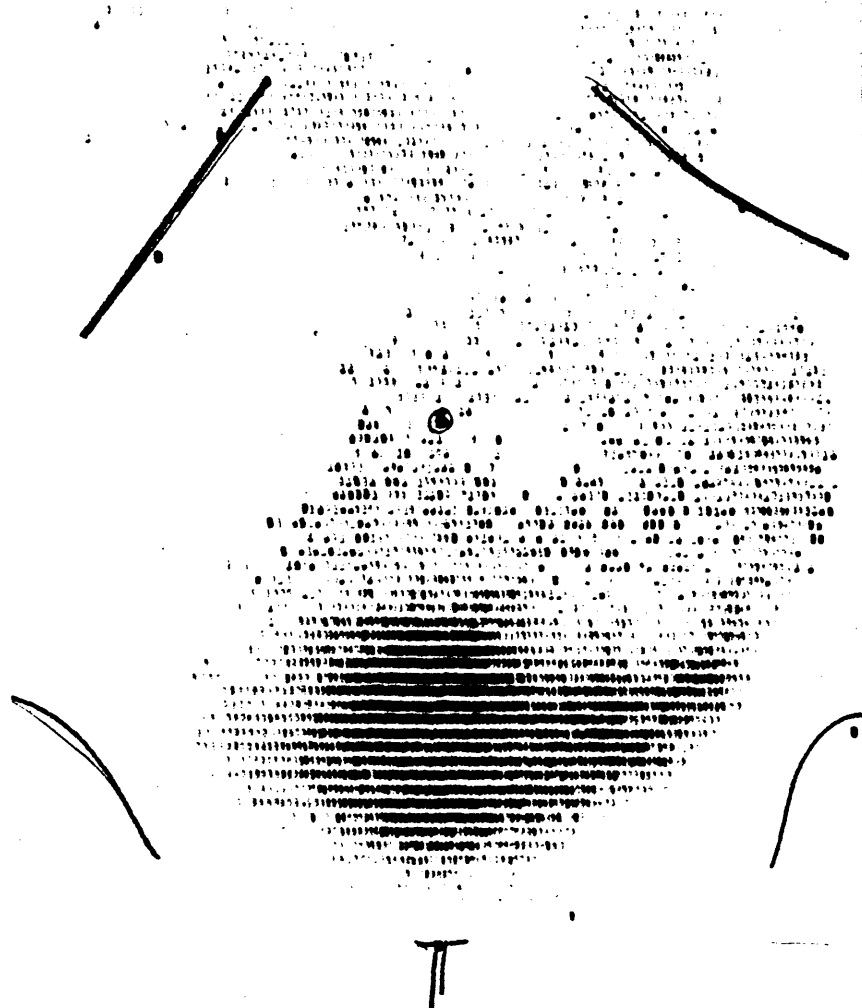
Caso 211. Adenocarcinoma de endometrio.

Figura 26



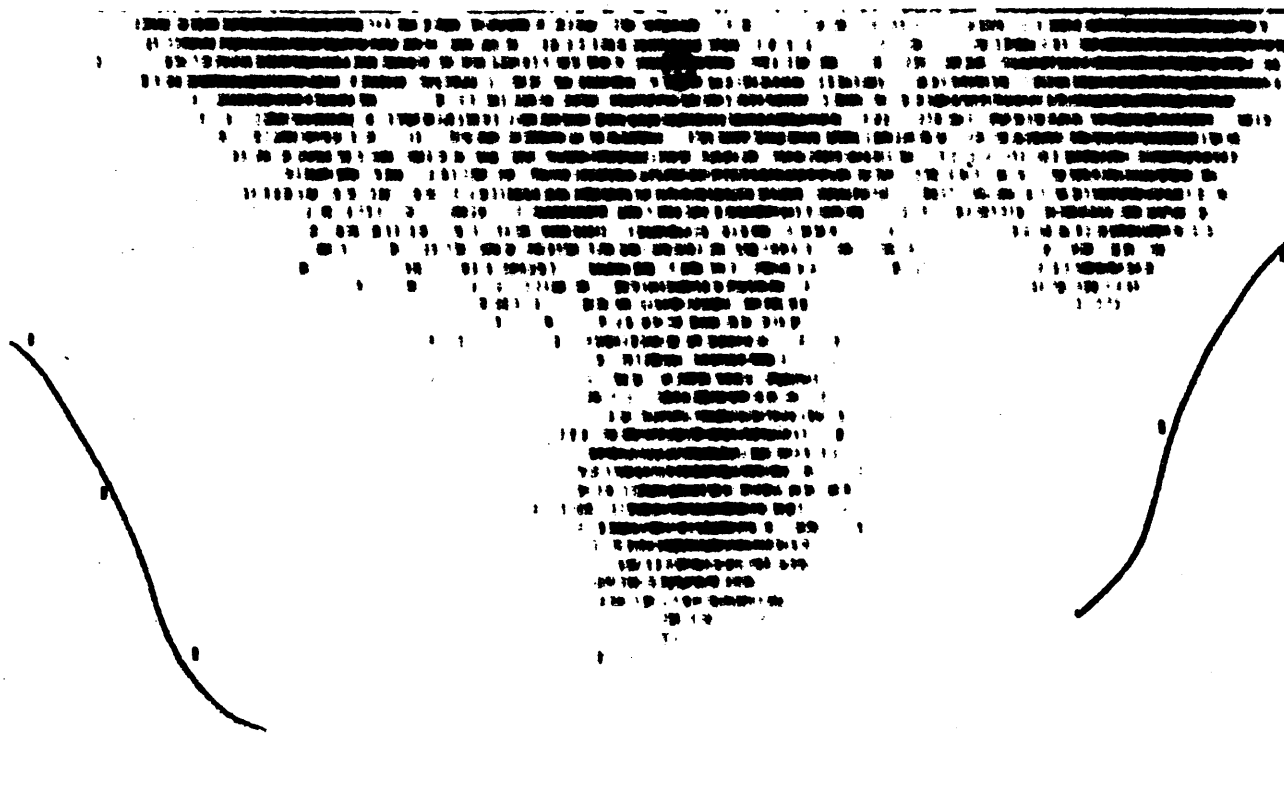
Caso 217. Carcinoma epidermoide de cérvix.



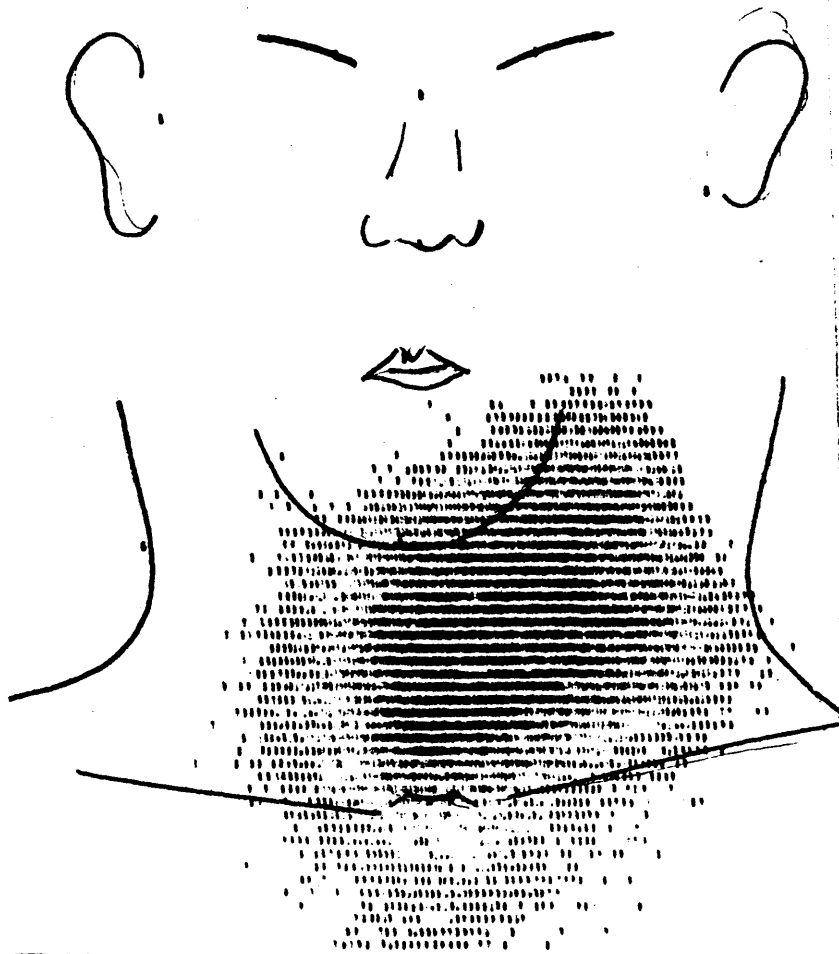


Caso 230. Carcinoma epidermoide de vagina.

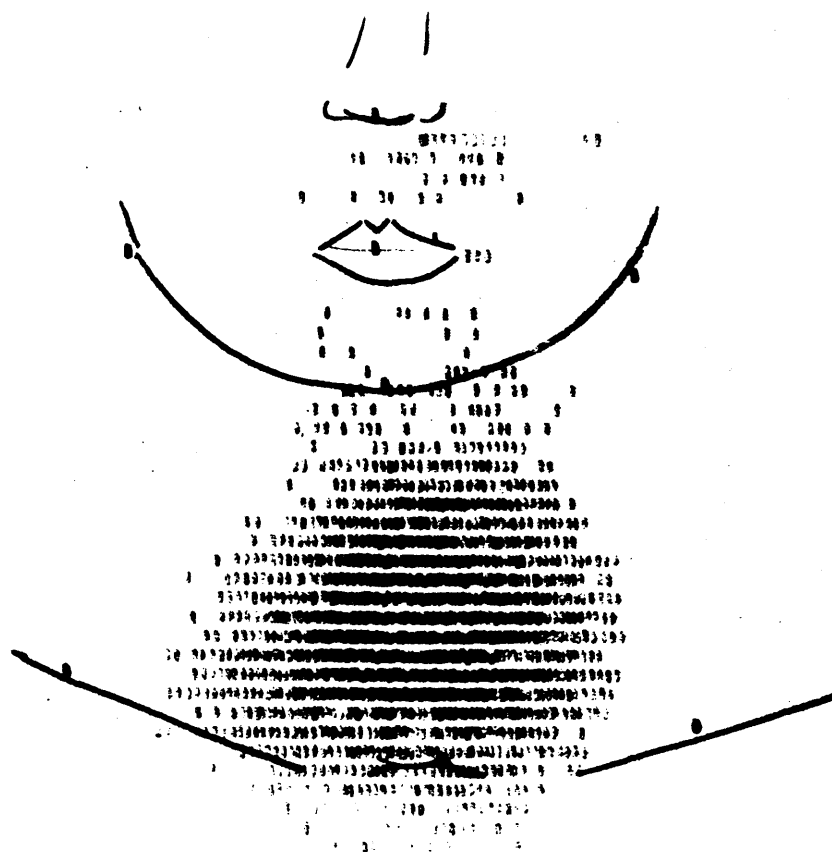
Figura 28



Caso 247. Carcinoma de células de transición de vejiga.

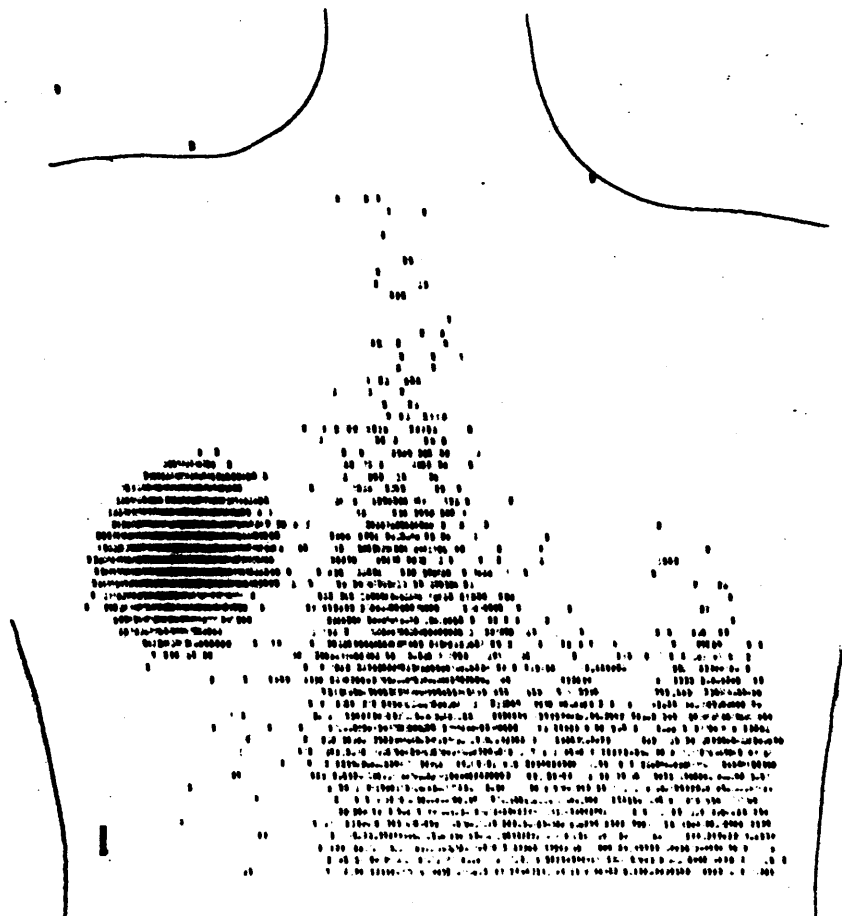


Caso 256. Adenocarcinoma papilífero de tiroides.

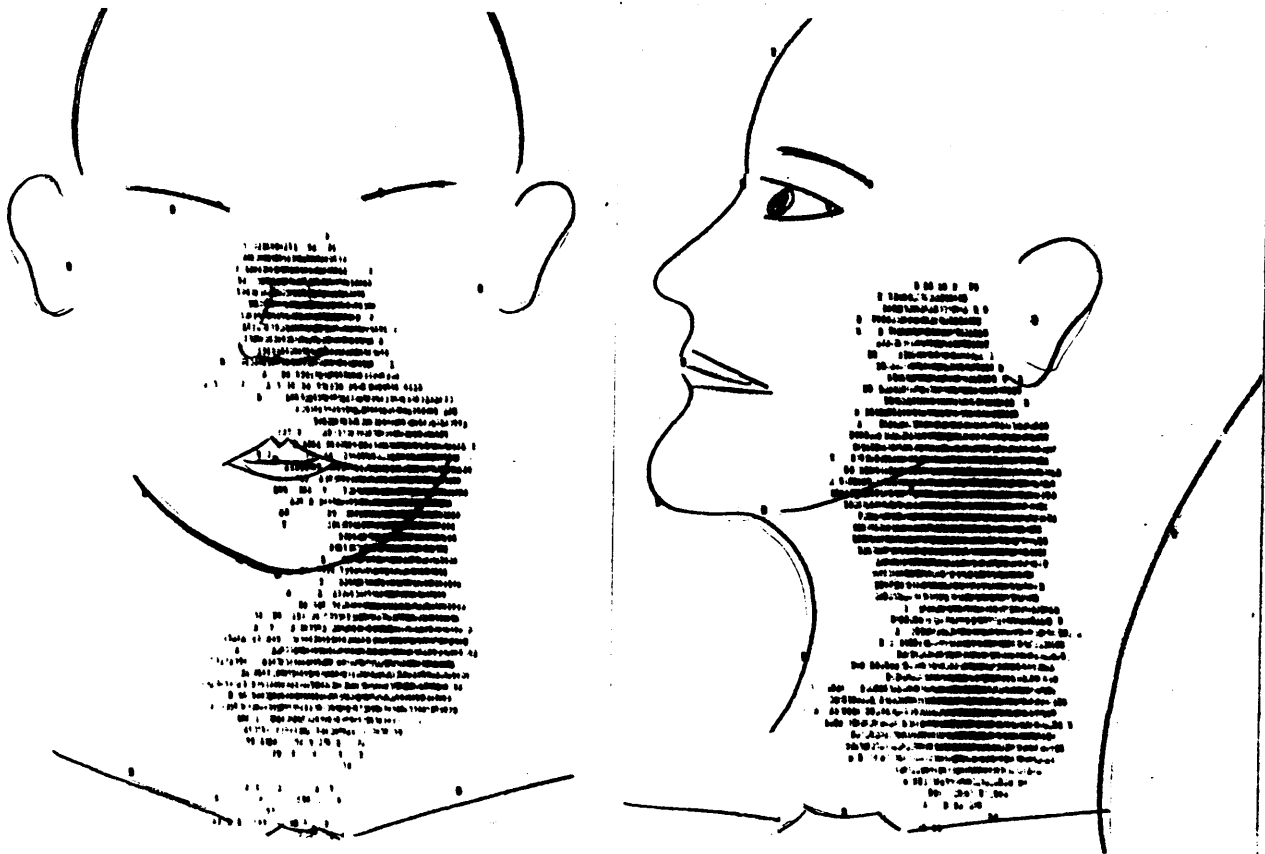


Caso 261. Carcinoma tiroideo de células gigantes.

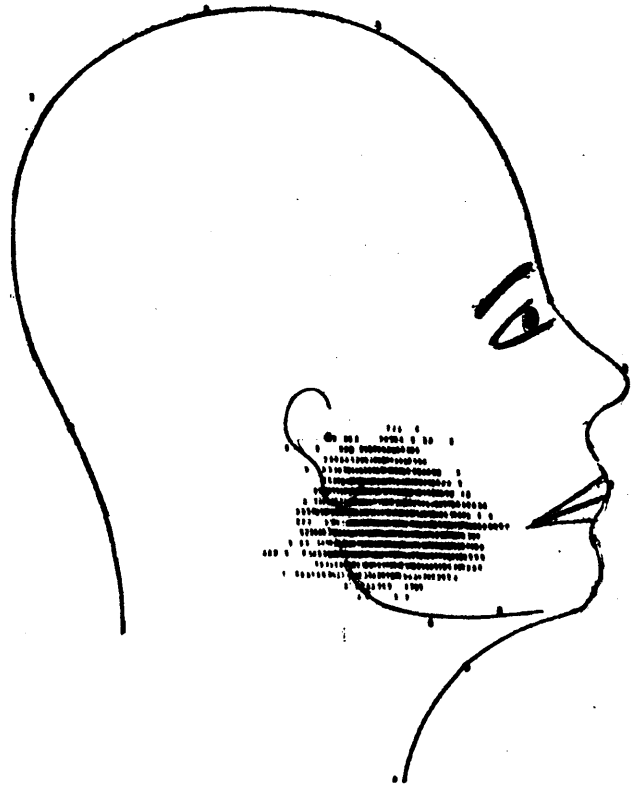
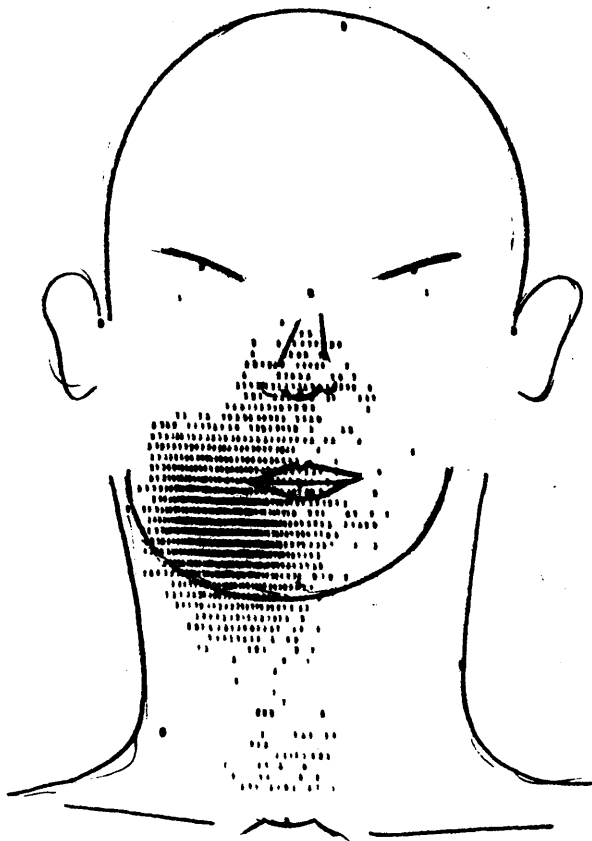
Figura 31



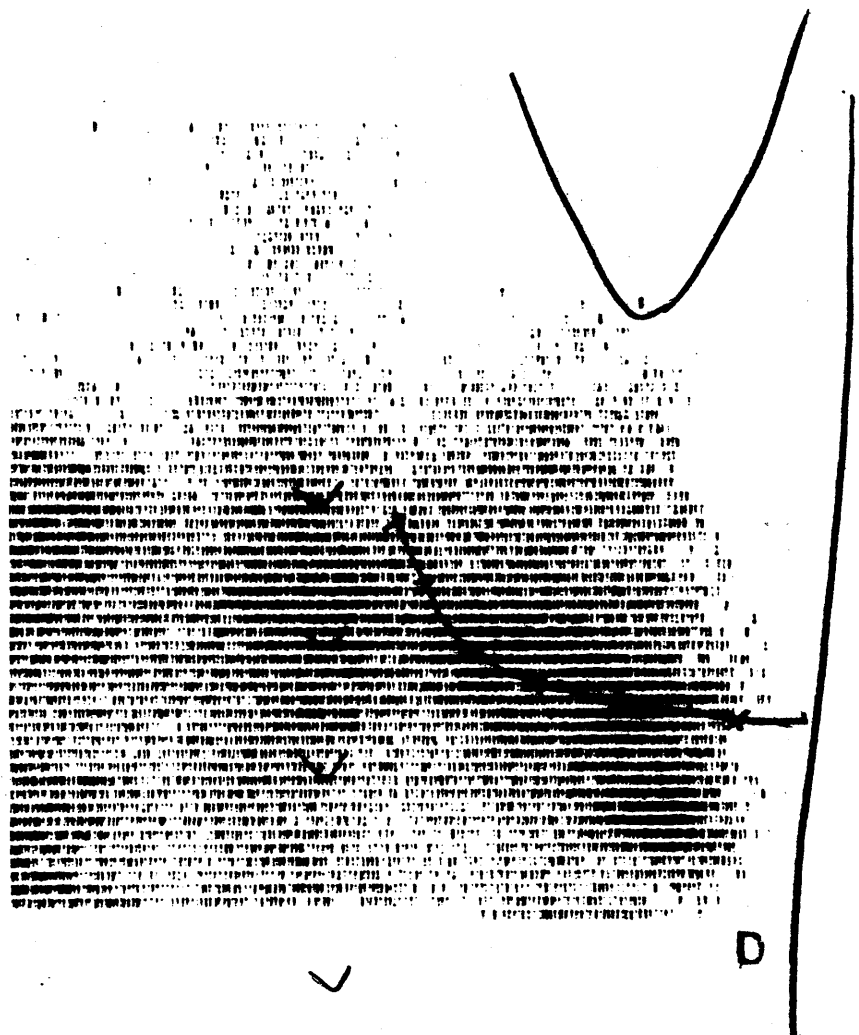
Caso 275. Dermatofibrosarcoma de escápula izquierda.



Caso 276. Fibrosarcoma del cuello.

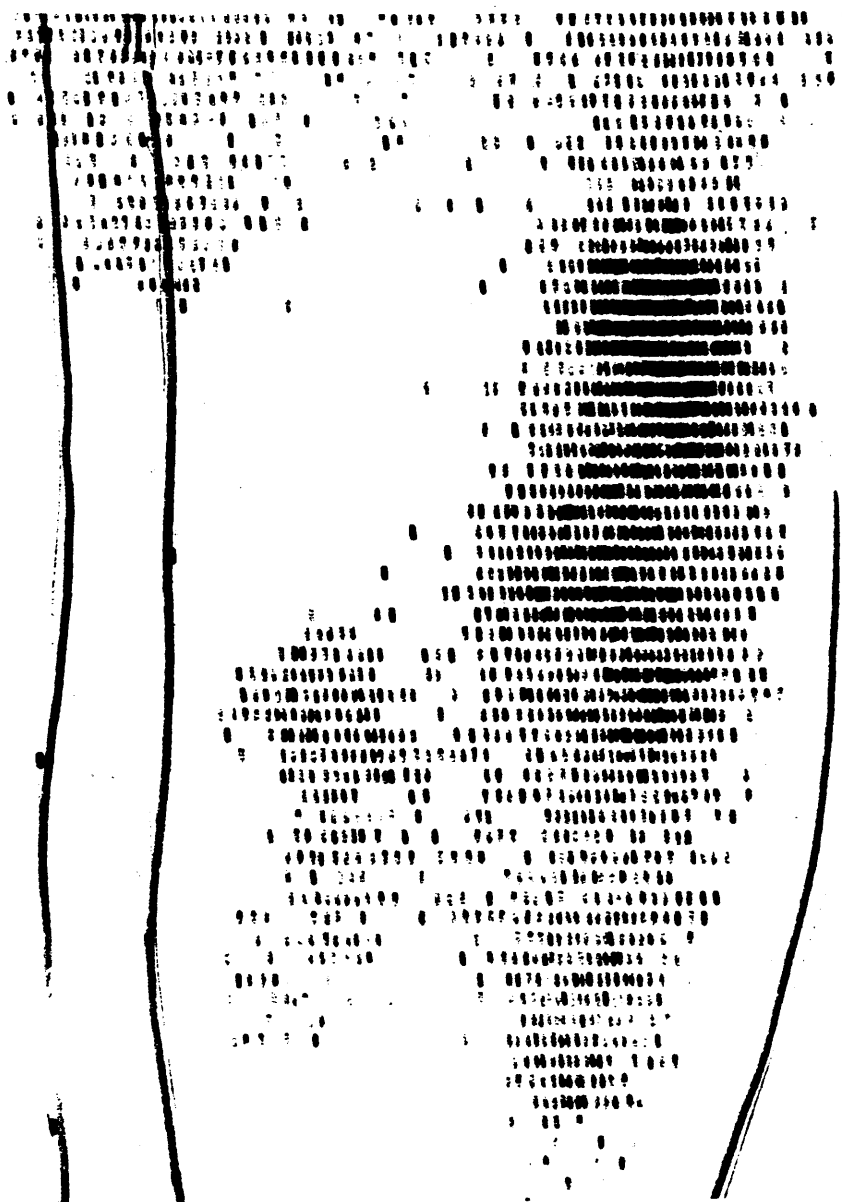


Caso 278. Fibrosarcoma de maxilar inferior.

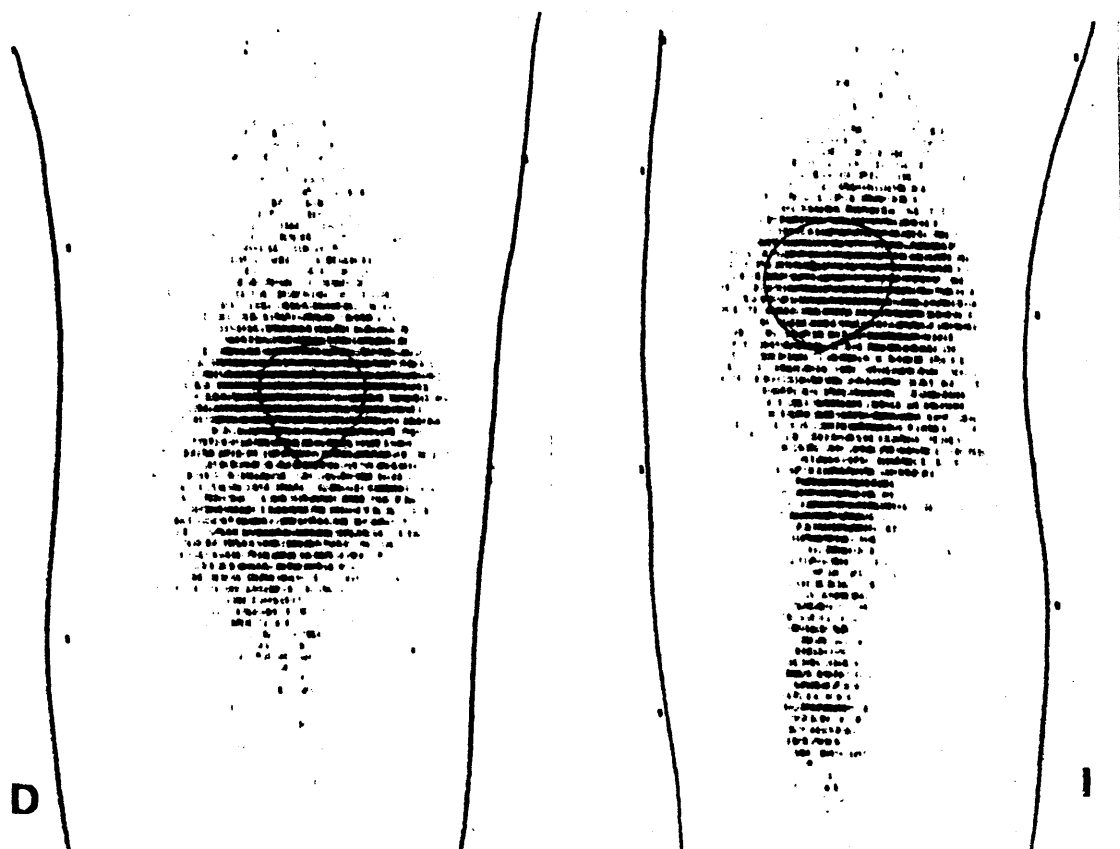


Caso 282. Sarcoma alveolar de costilla.

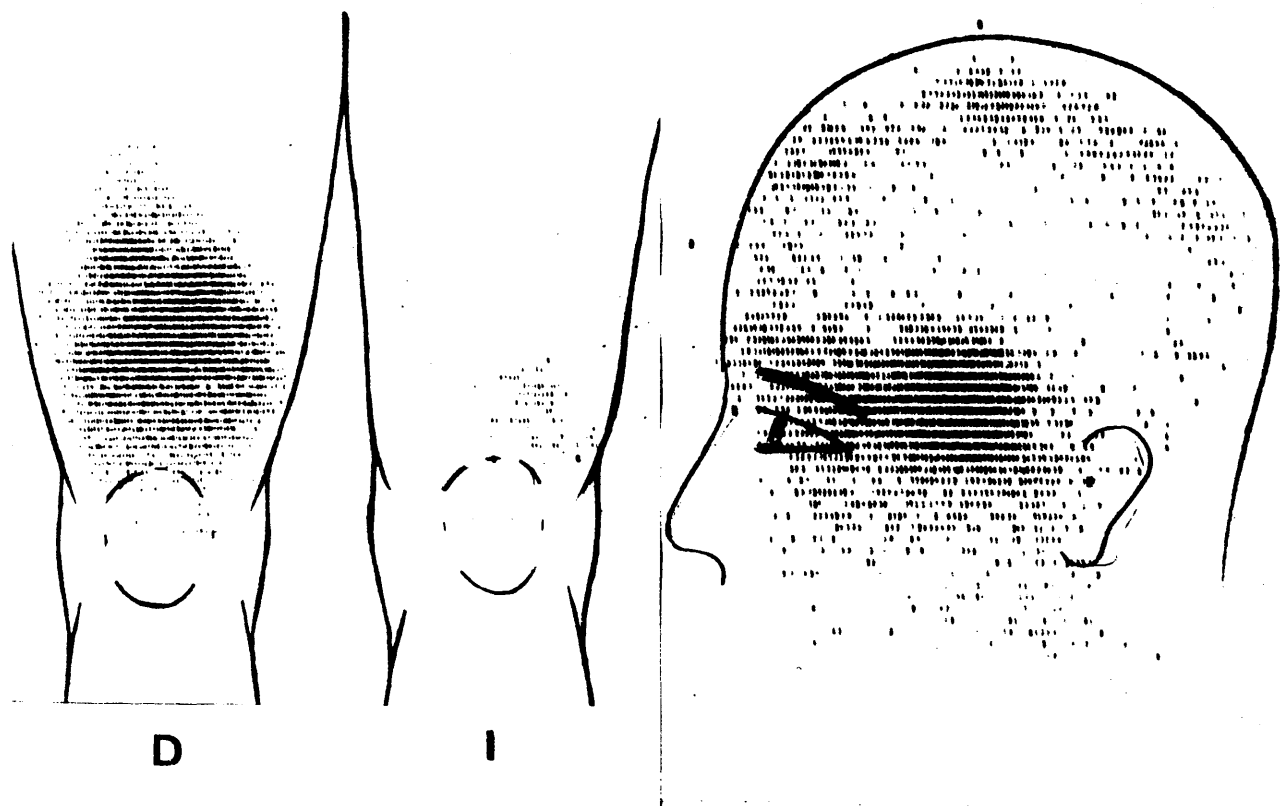




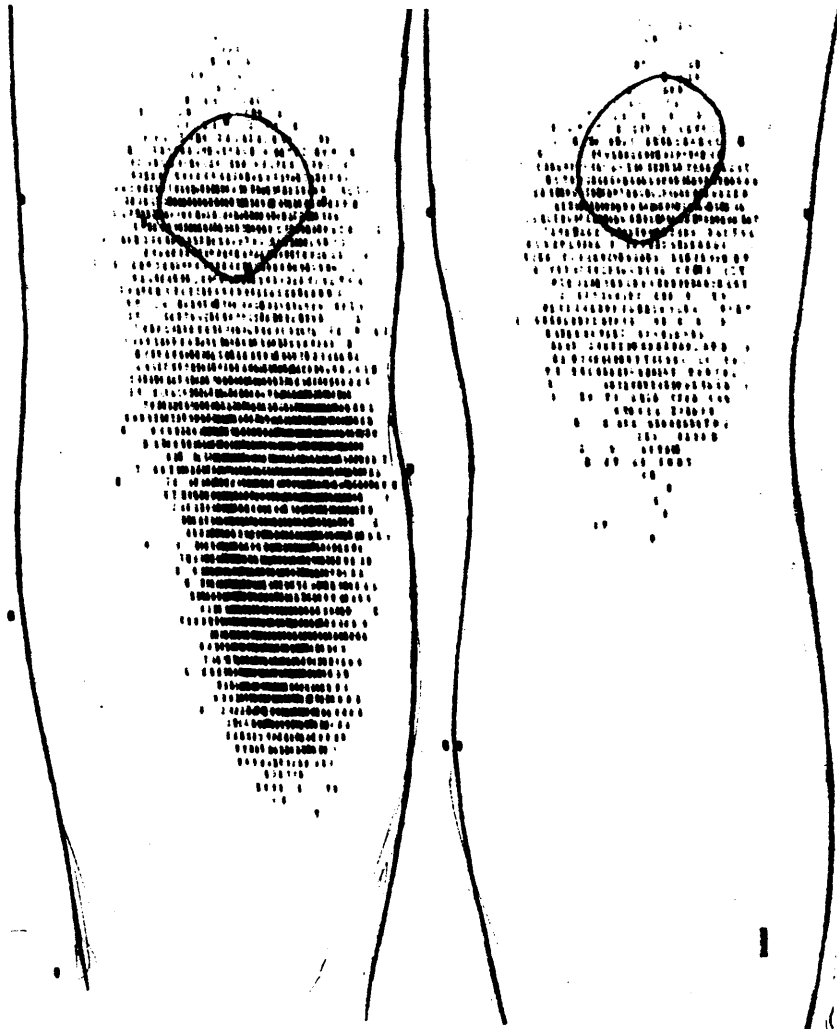
Caso 288. Osteosarcoma de fémur izquierdo.



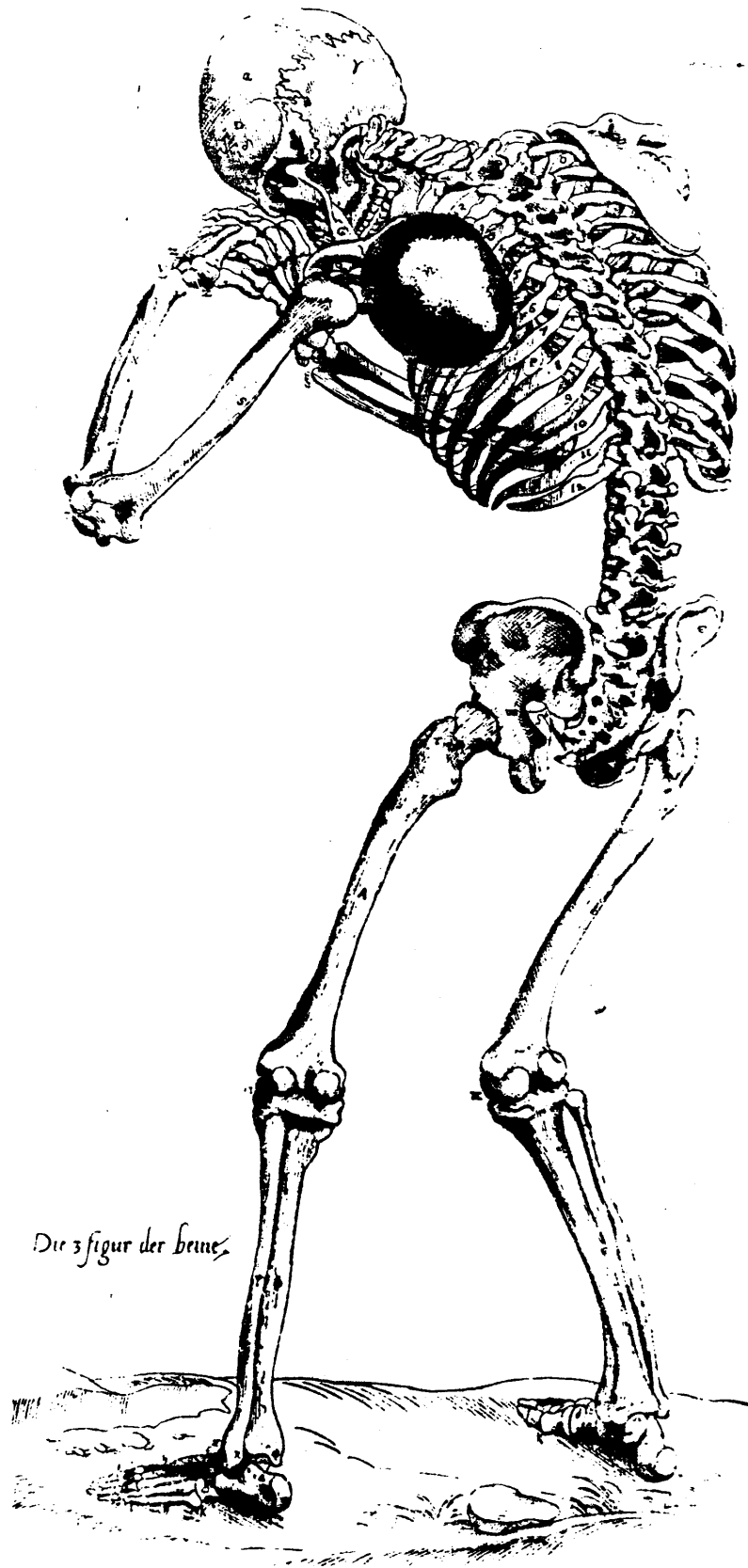
Caso 296. Osteosarcoma de tibia izquierda.



Caso 299. Sarcoma de Ewing de fémur derecho con metástasis en calota craneal y región malar.

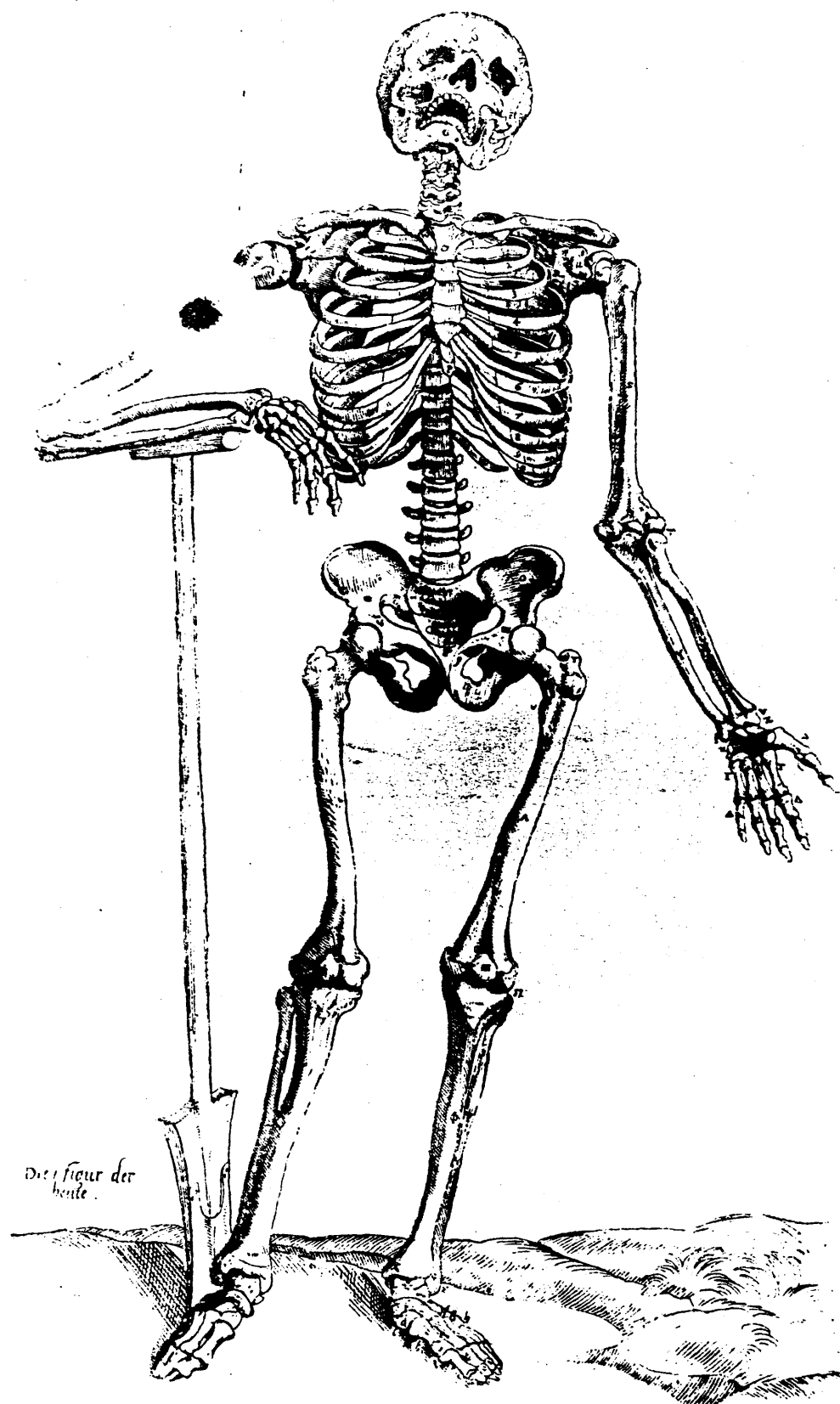


Caso 302. Sarcoma de Ewing de tibia derecha.



Caso 306. Condrosarcoma de escápula.

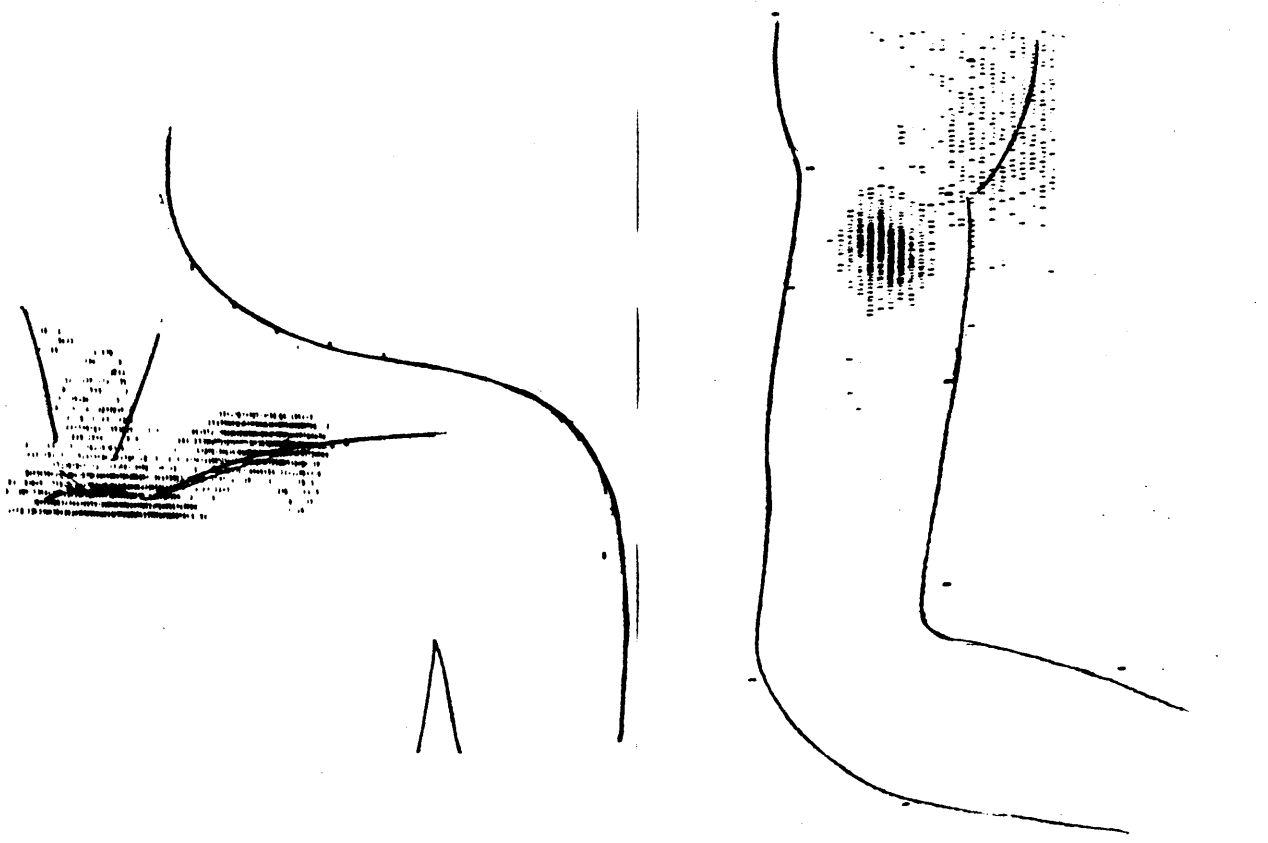
Figura 40



Caso 308. Condrosarcoma de húmero.

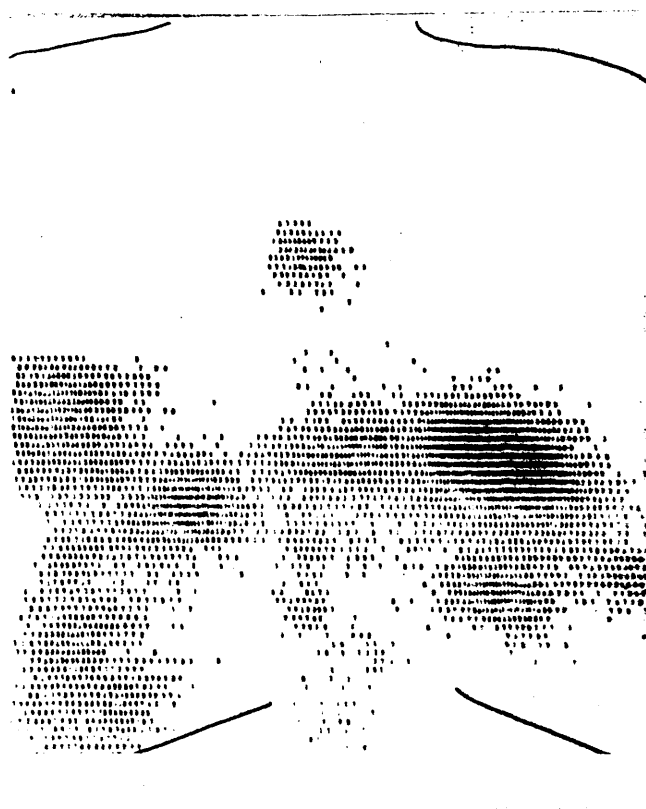
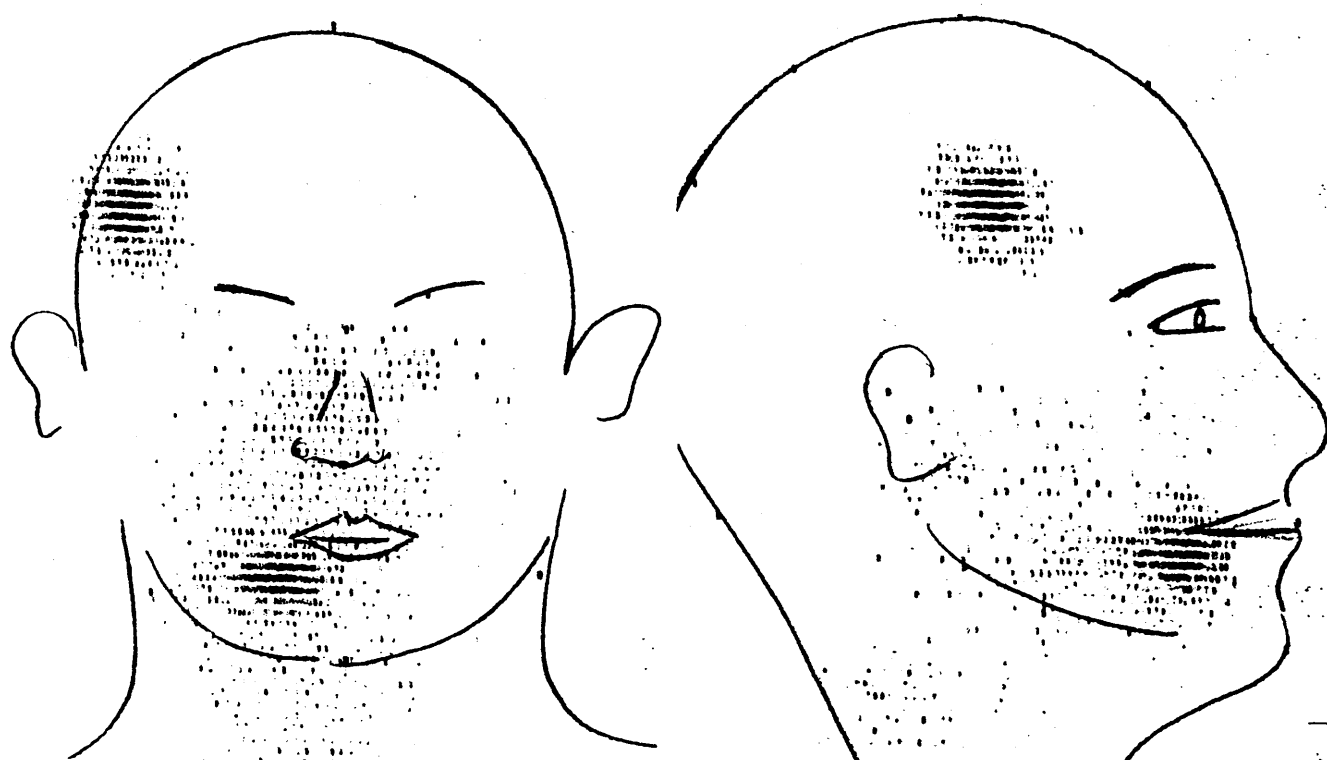


Caso 313. Brill-Symmers. Linfoma gigante-folicular del cuello.

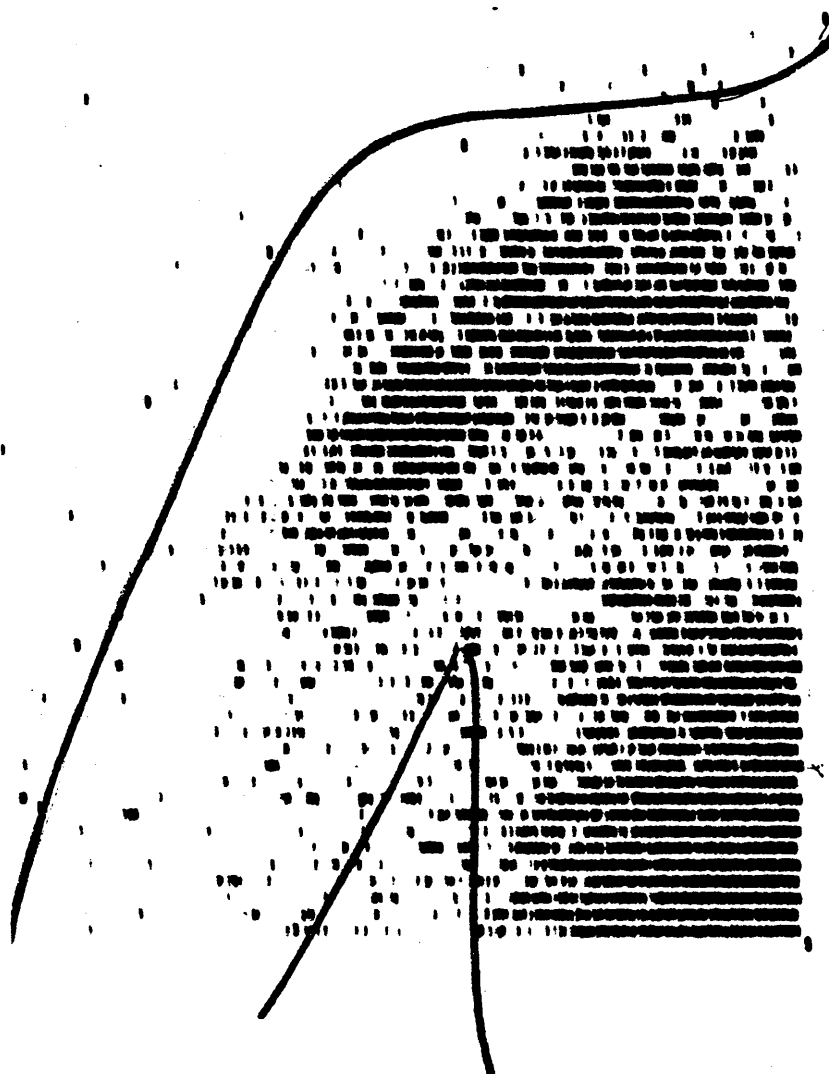


Caso 317. Mieloma múltiple. Afectación de la clavícula izquierda y del tercio superior del húmero derecho.



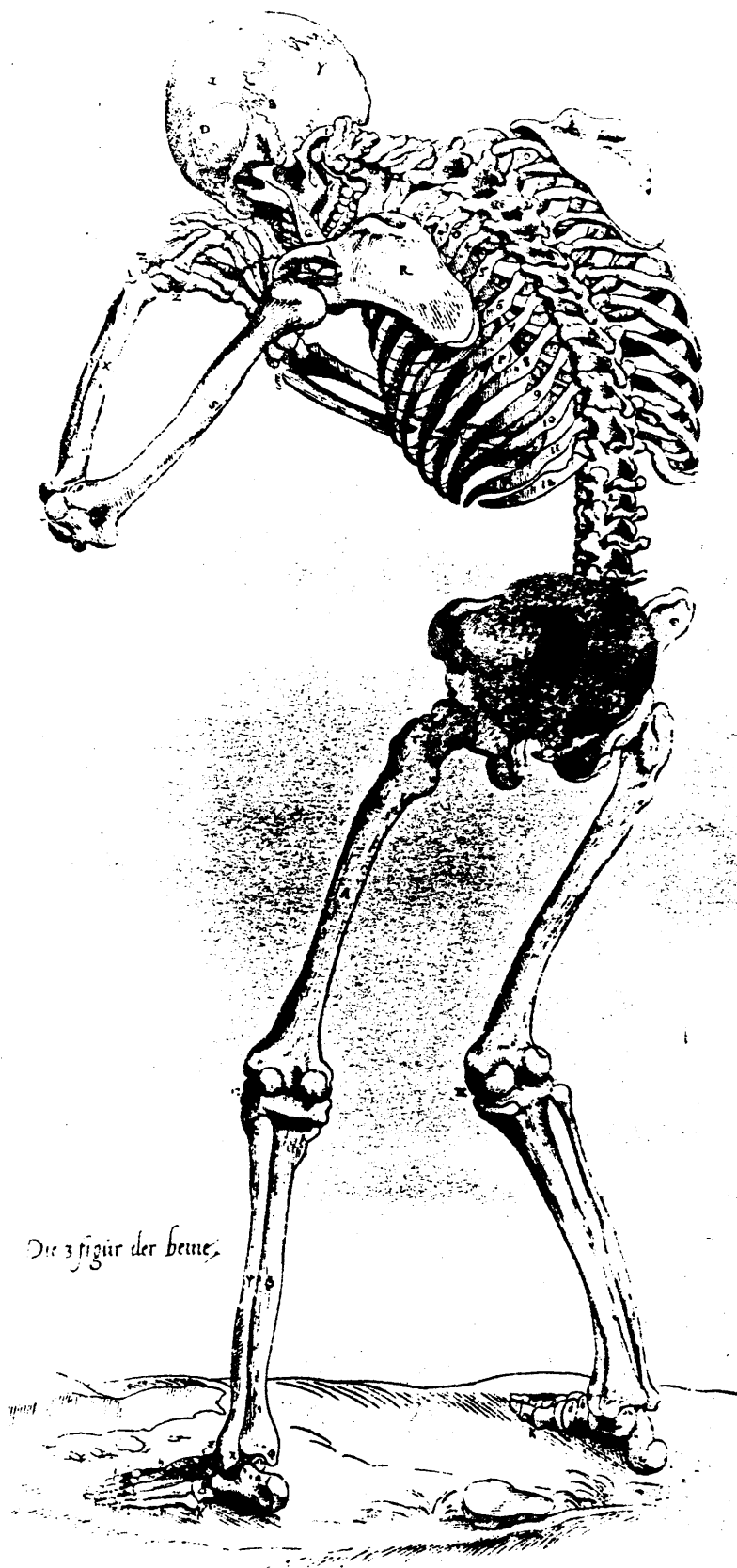


Caso 318. Mieloma múltiple. Afectación de parietal derecho, maxilar inferior derecho, costillas y vértebras dorsales.

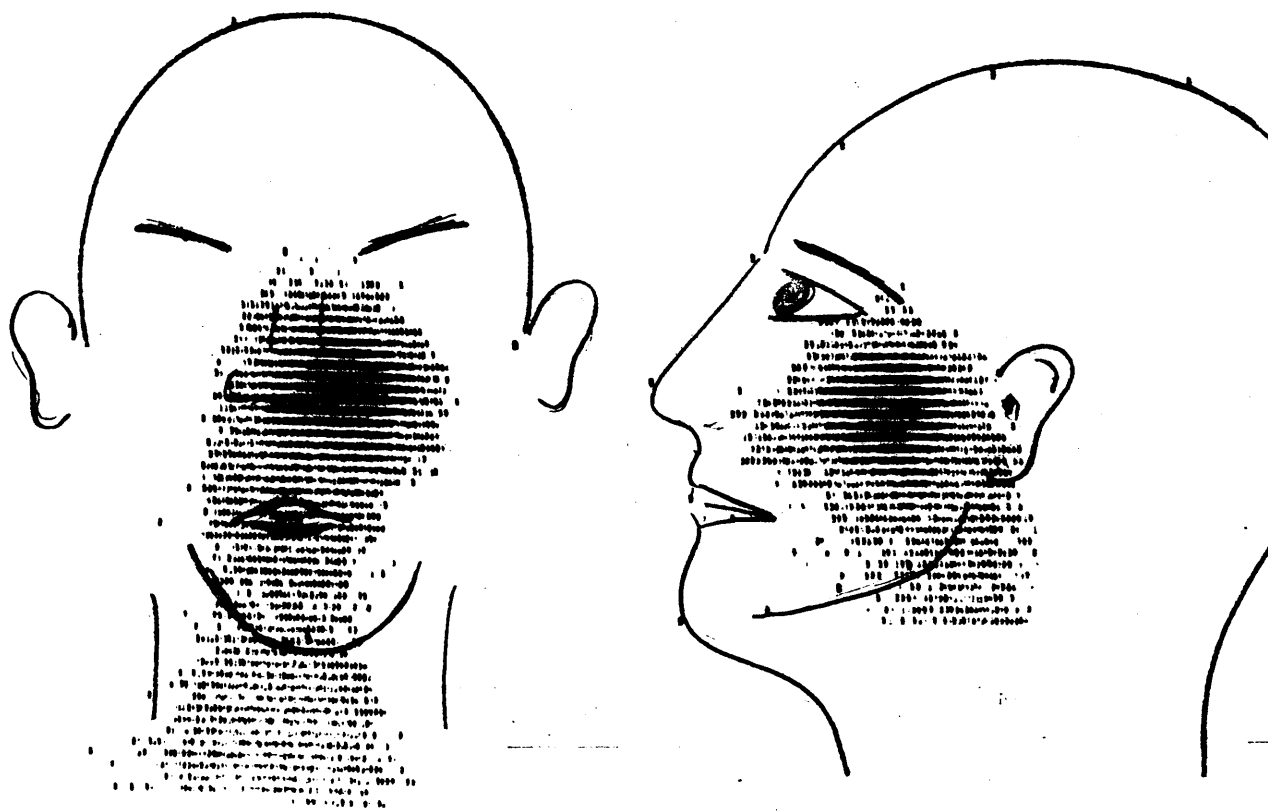


Caso 331. Mieloma de húmero derecho.

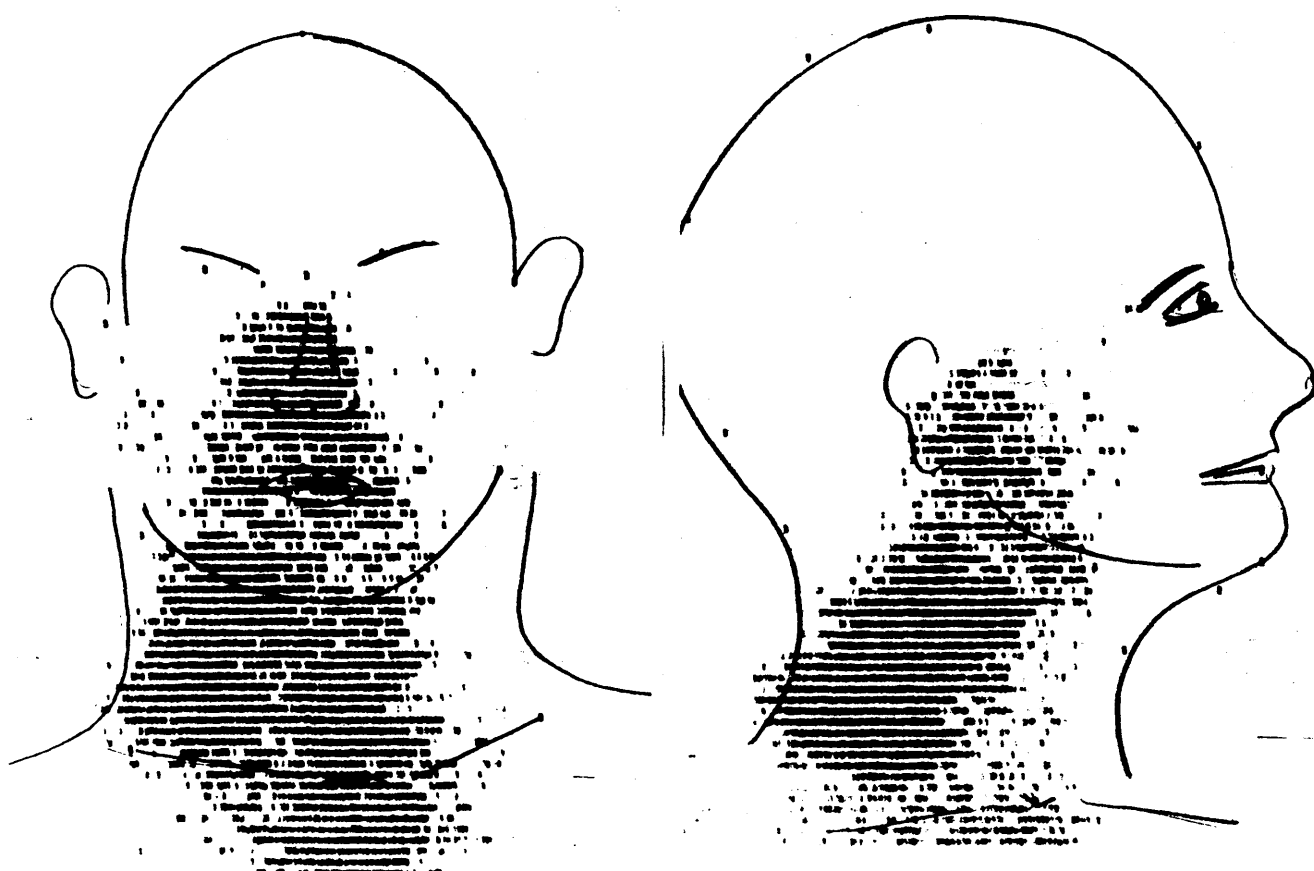
Figura 45



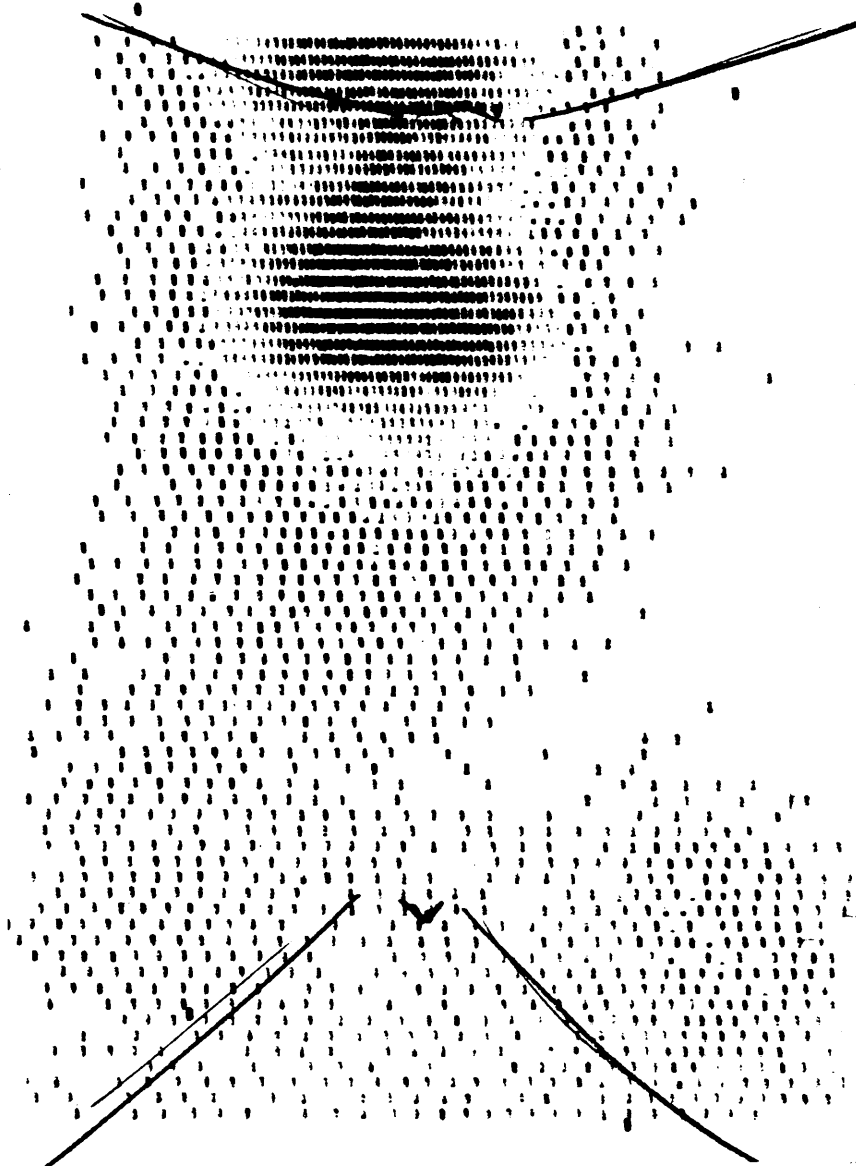
Caso 332. Mieloma de ilíaco.



Caso 333. Reticulosarcoma de maxilar superior.

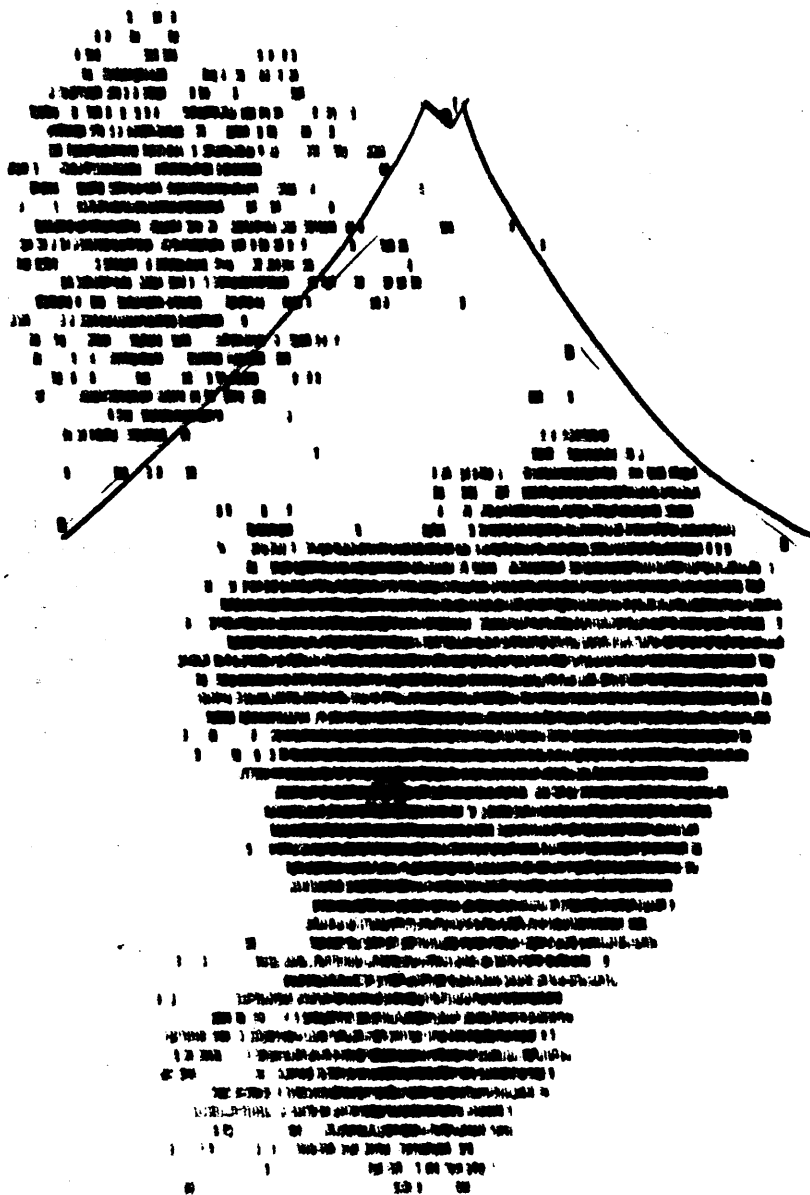


Caso 334. Reticulosarcoma del cuello.

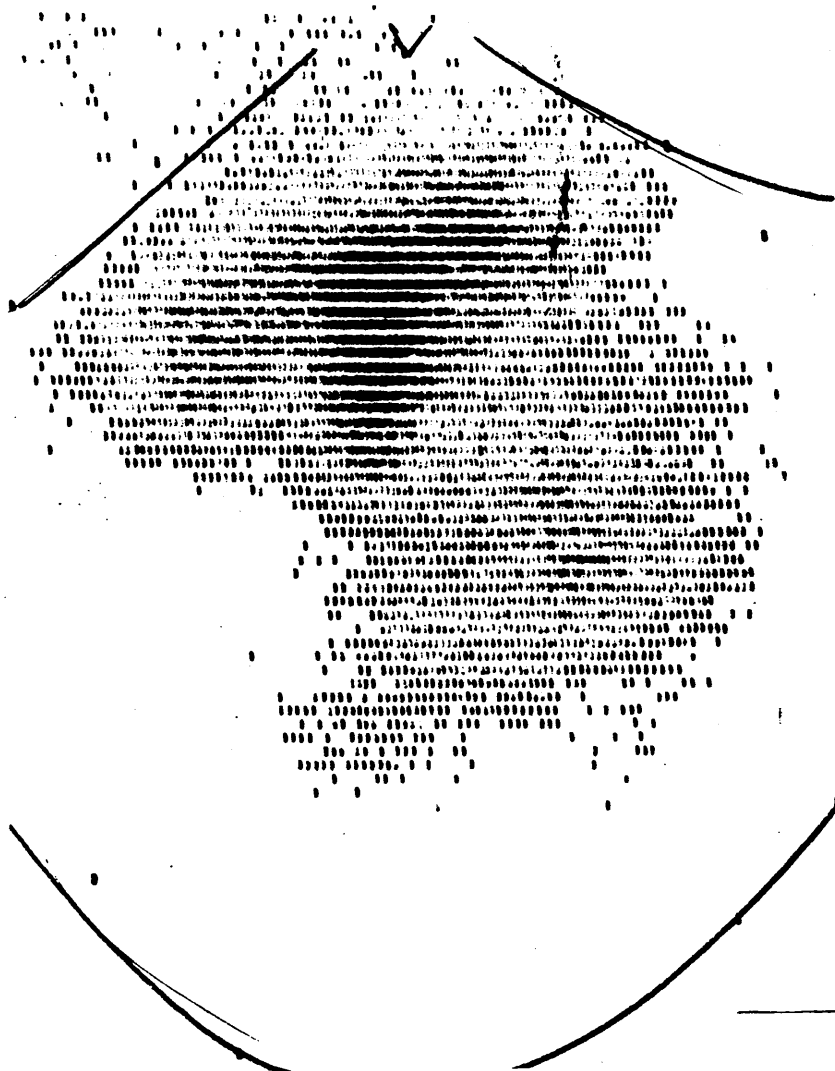


Caso 336. Reticulosarcoma de mediastino.

Figura 49

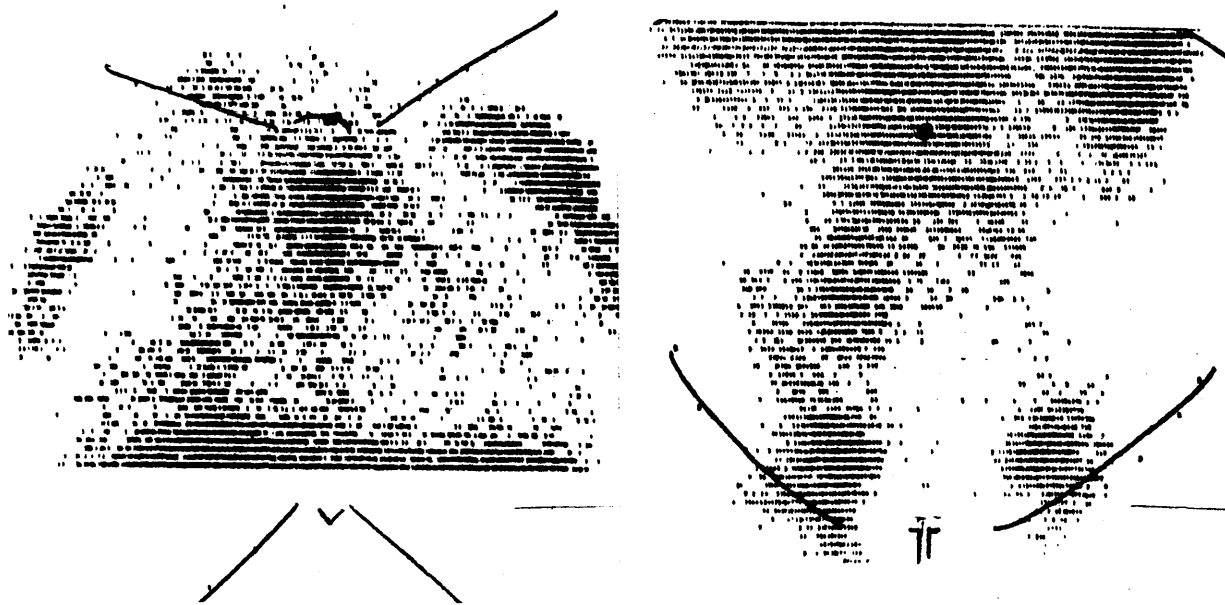


Caso 339. Reticulosarcoma abdominal.

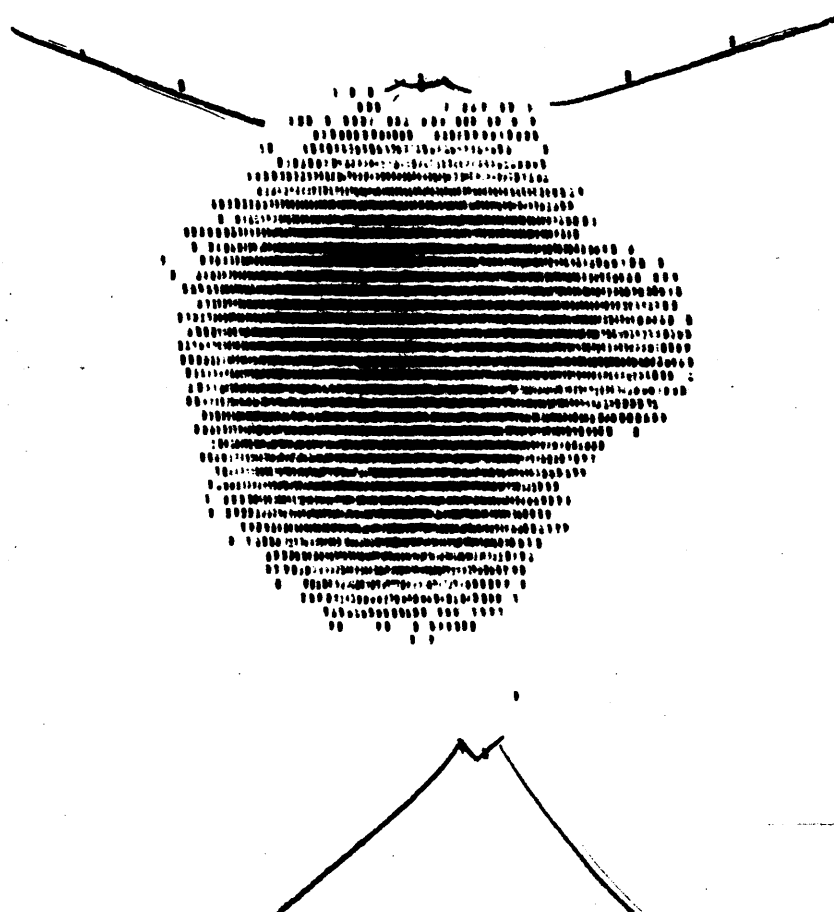


Caso 340. Reticulosarcoma abdominal.

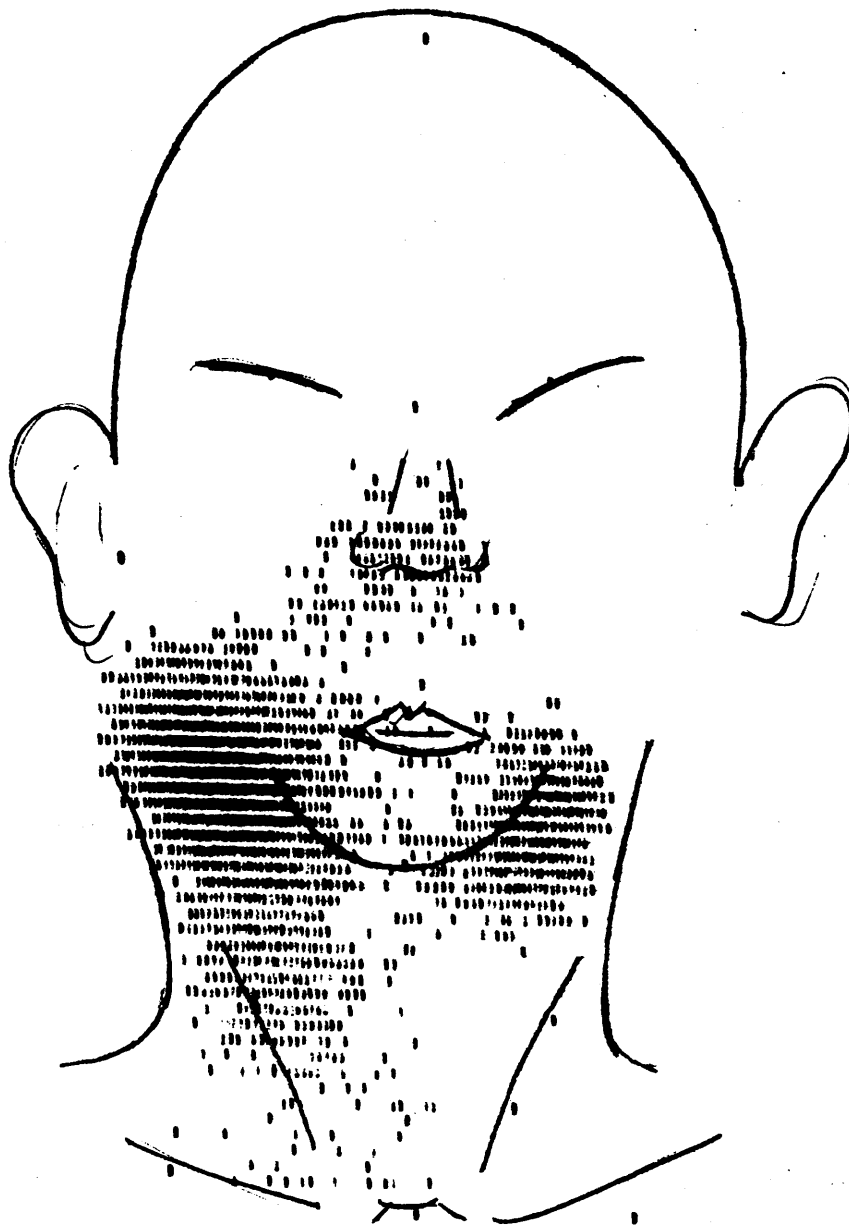




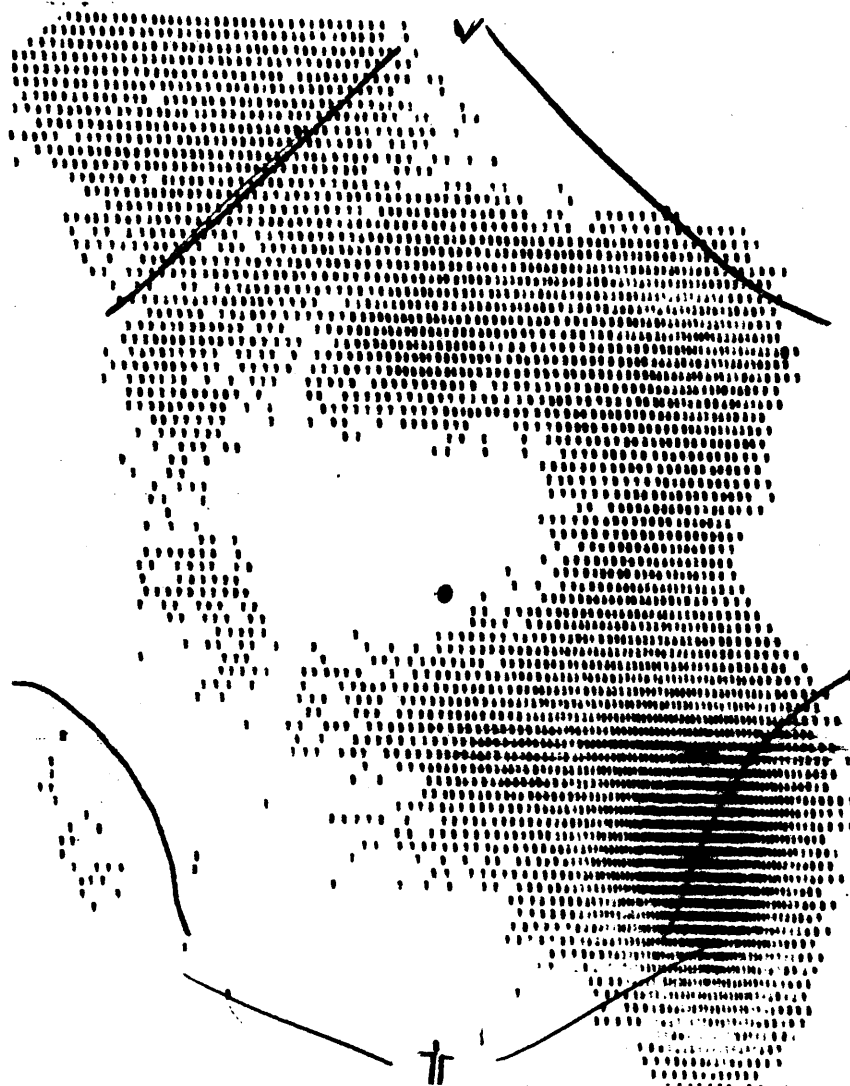
Caso 341. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de mediastino, pulmón derecho, ganglios axilares, supraclavicular derecho, inguinales, ilíacos derechos y paraaórticos.



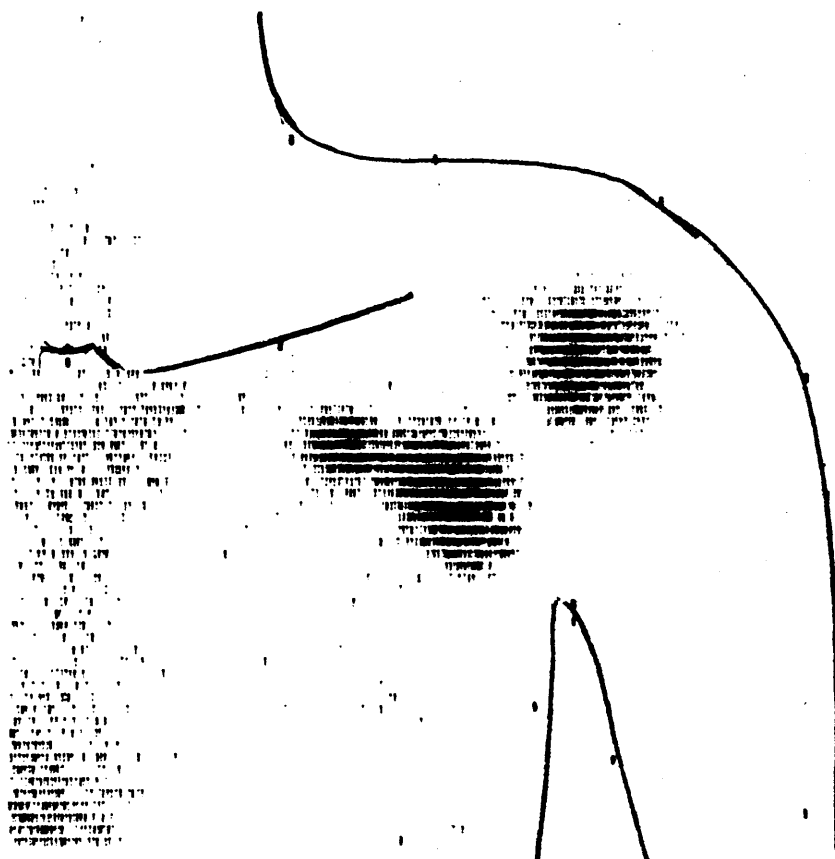
Caso 345. Enfermedad de Hodgkin. Afectación mediastínica.



Caso 348. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de ganglios cervicales.

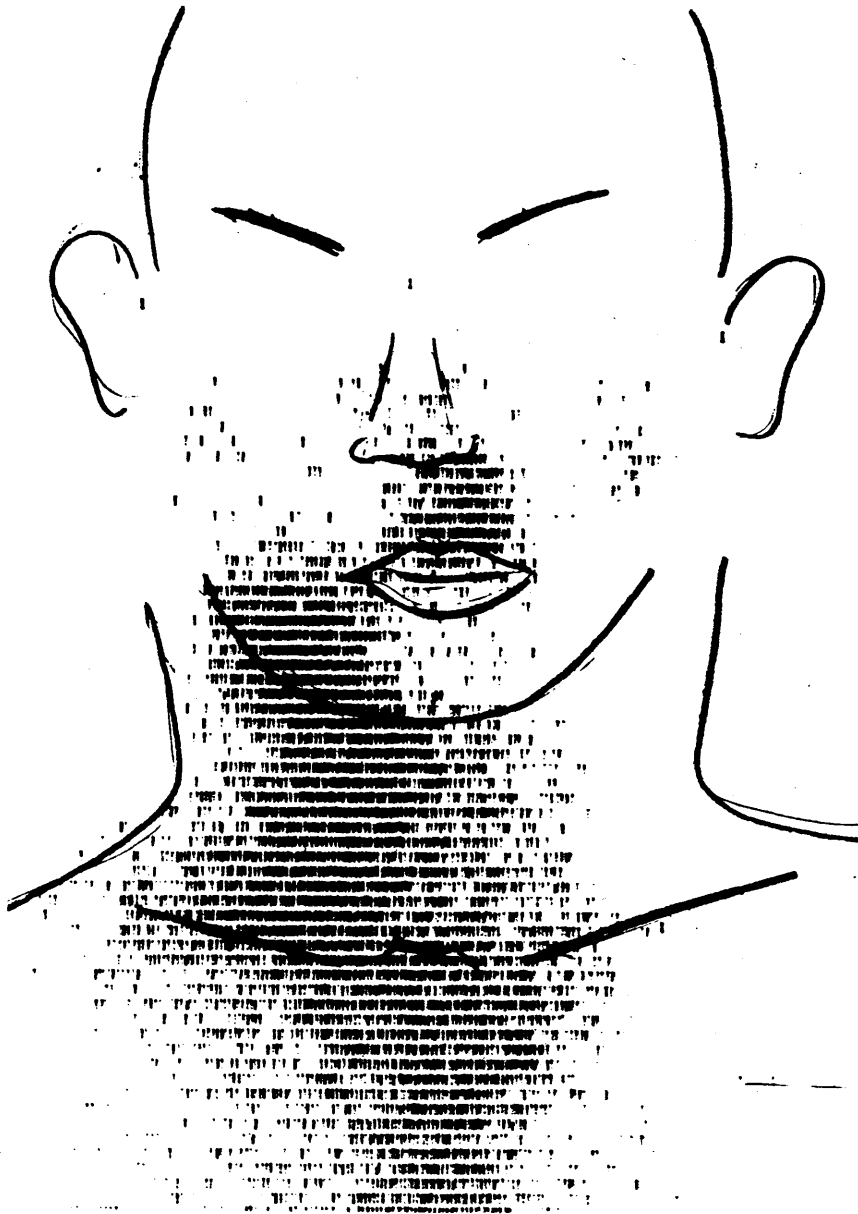


Caso 360. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de ganglios inguinales izquierdos.

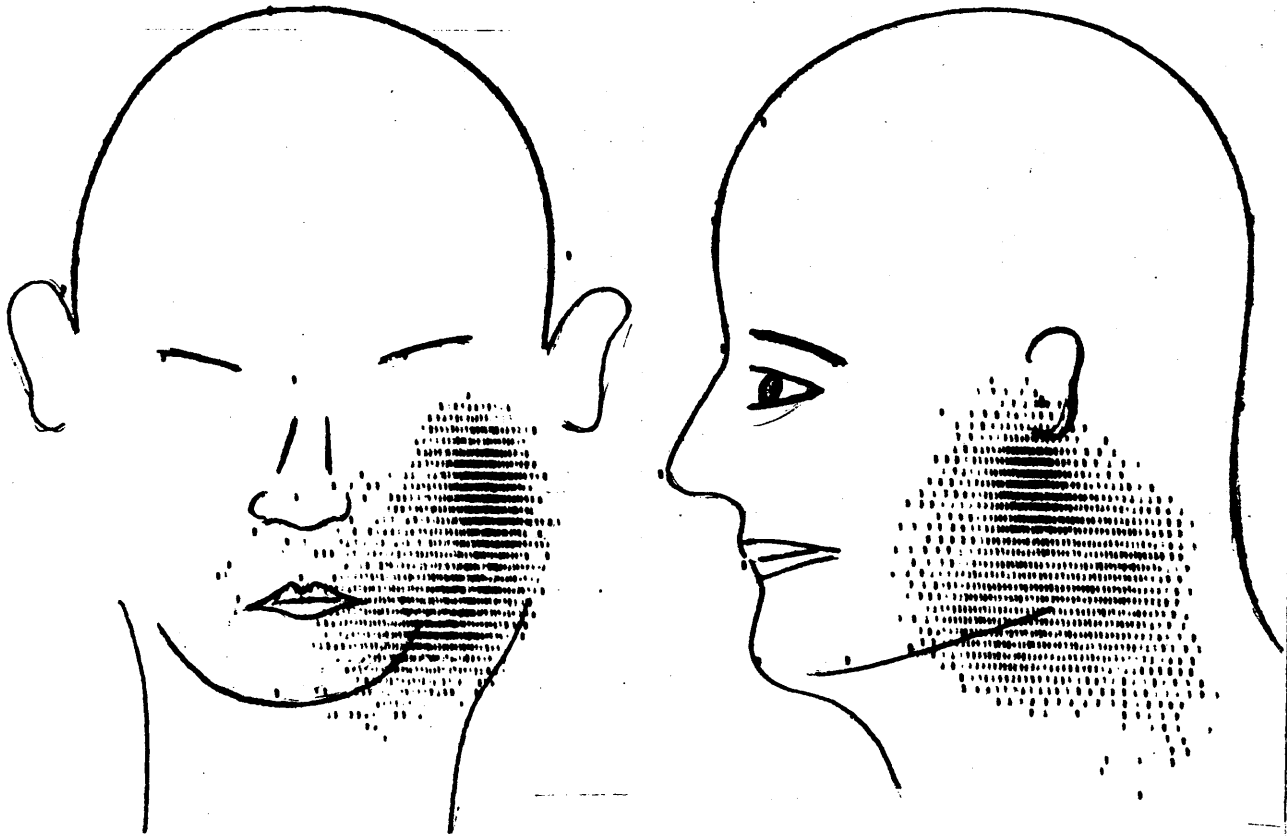


Caso 361. Enfermedad de Hodgkin. Afectación de cabeza humeral y ganglios axilares izquierdos.

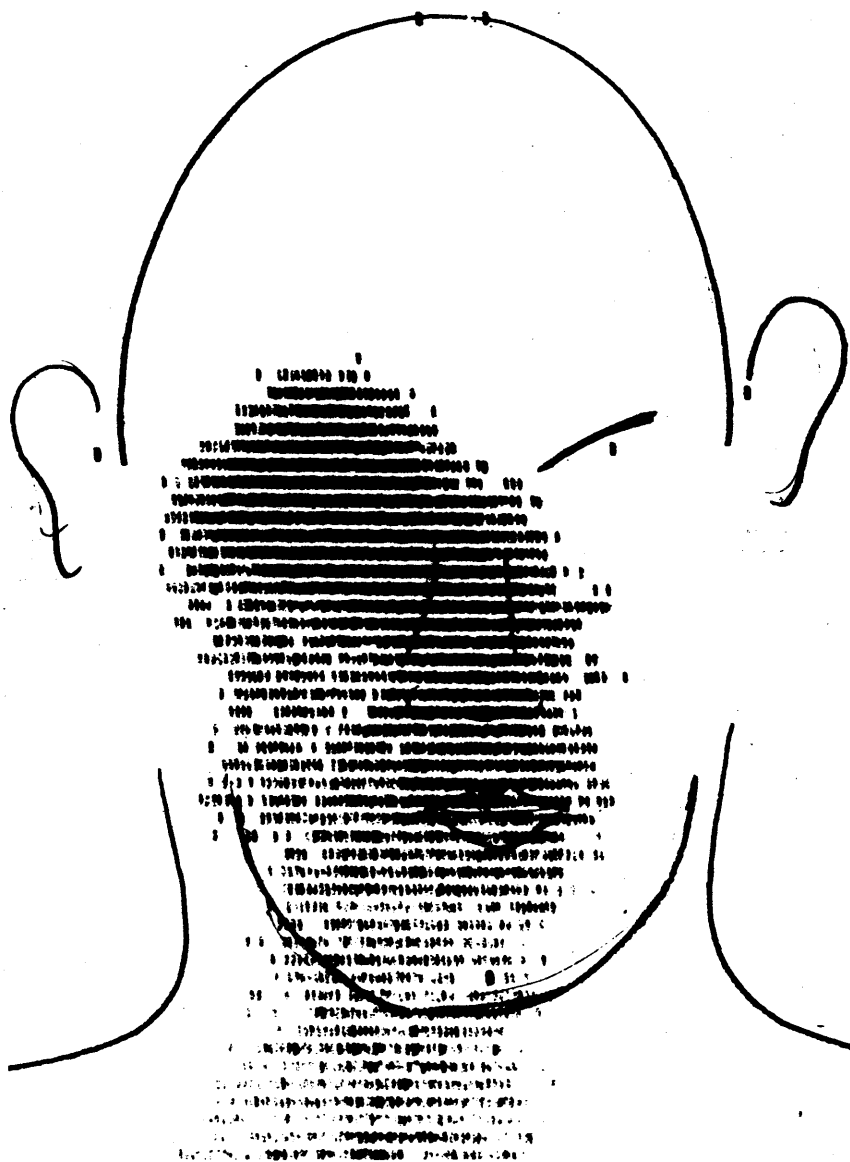
Figura 56



Caso 371. Recidiva de un carcinoma epidermoide de lengua móvil.

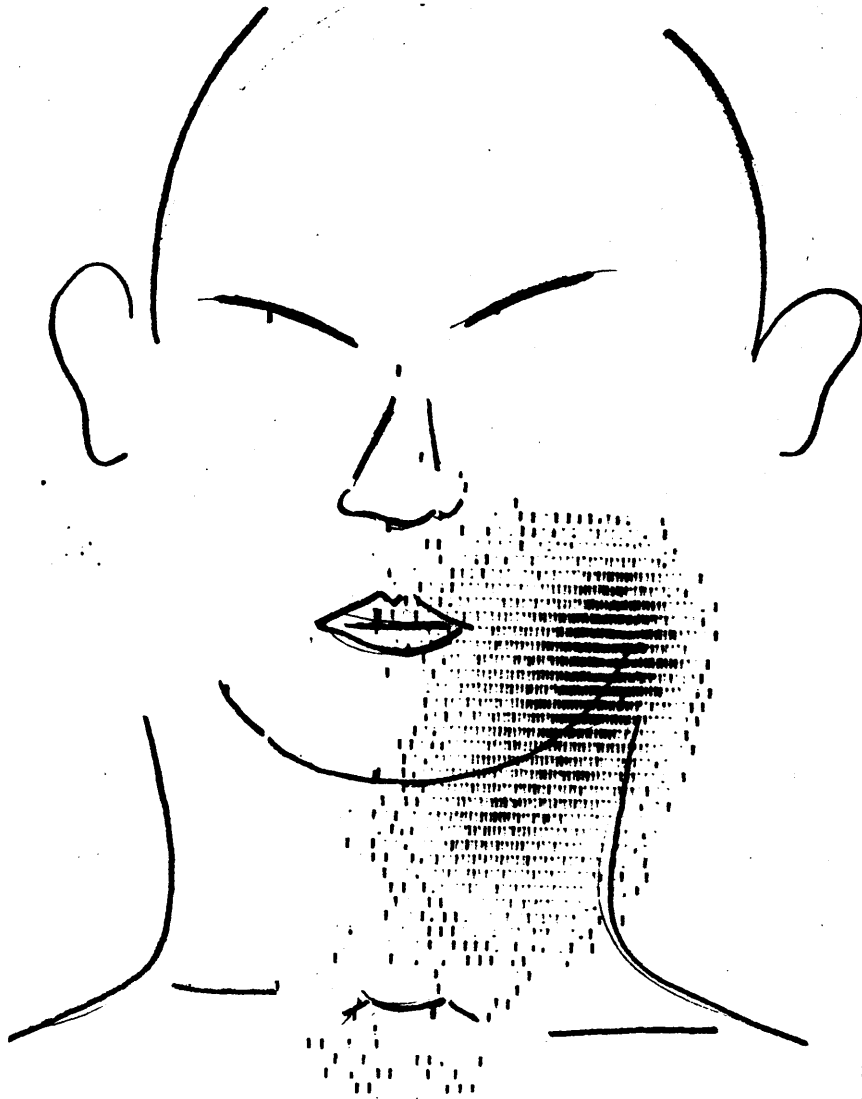


Caso 374. Recidiva de un carcinoma mucoepidermoide de parótida.

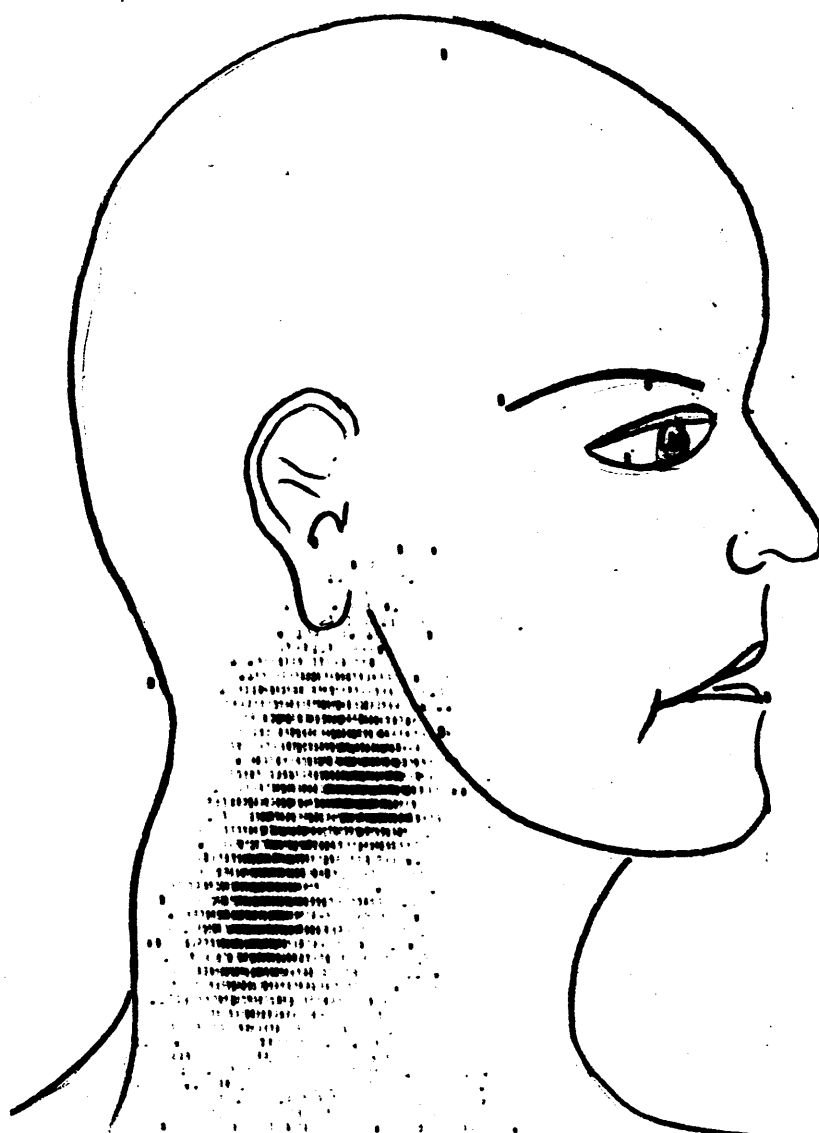


Caso 375. Recidiva de un carcinoma epidermoide de fosa nasal.



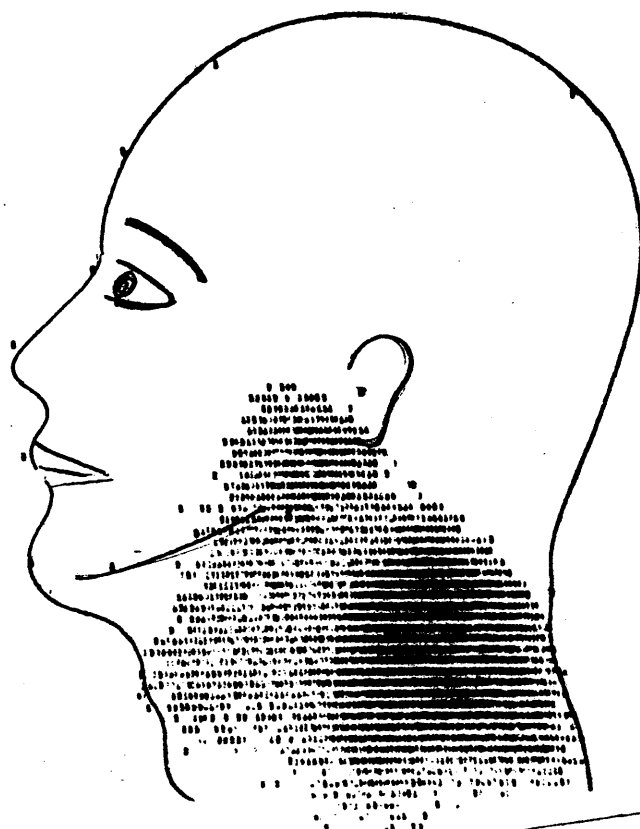
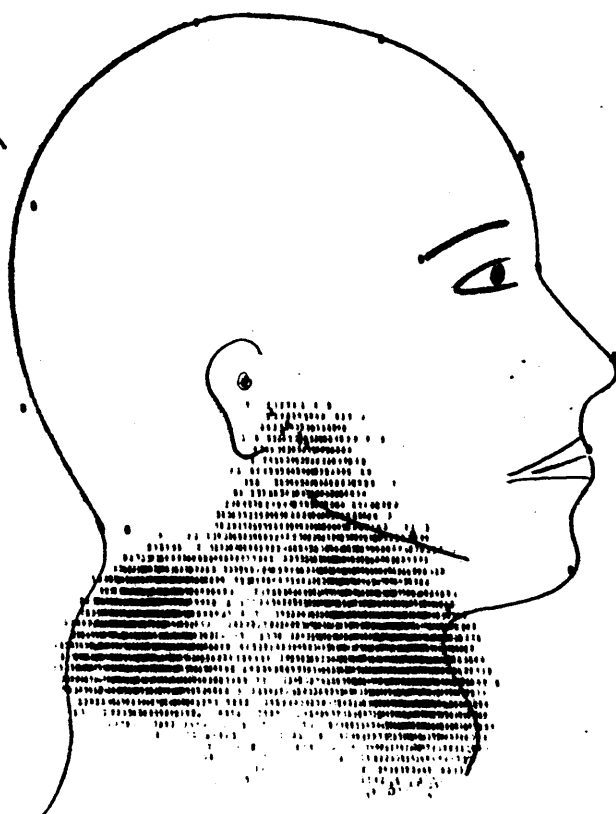
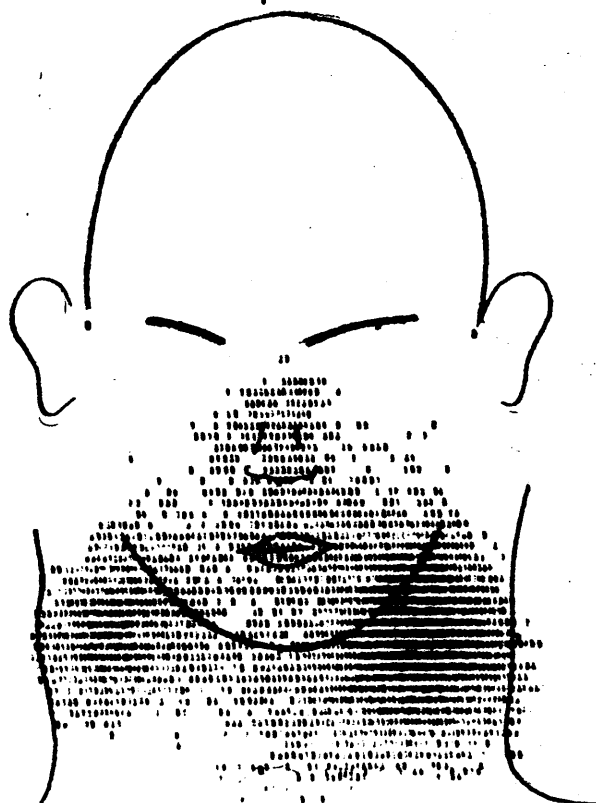


Caso 377. Recidiva ganglionar de un adenocarcinoma papilífero de tiroides.

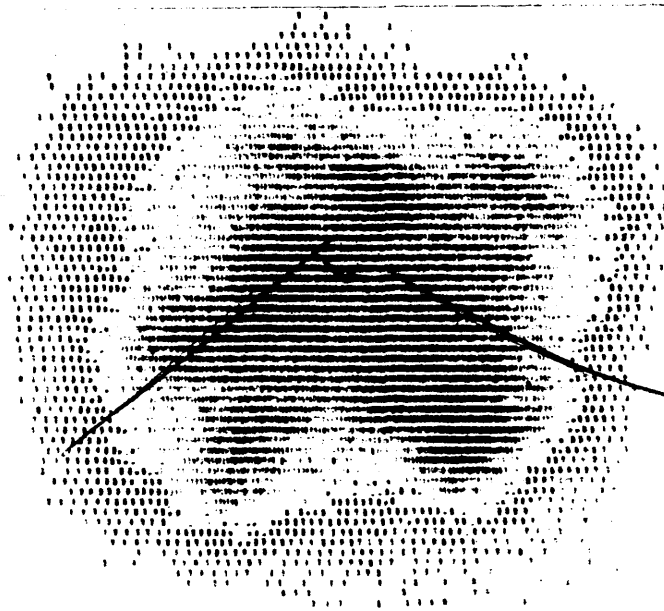
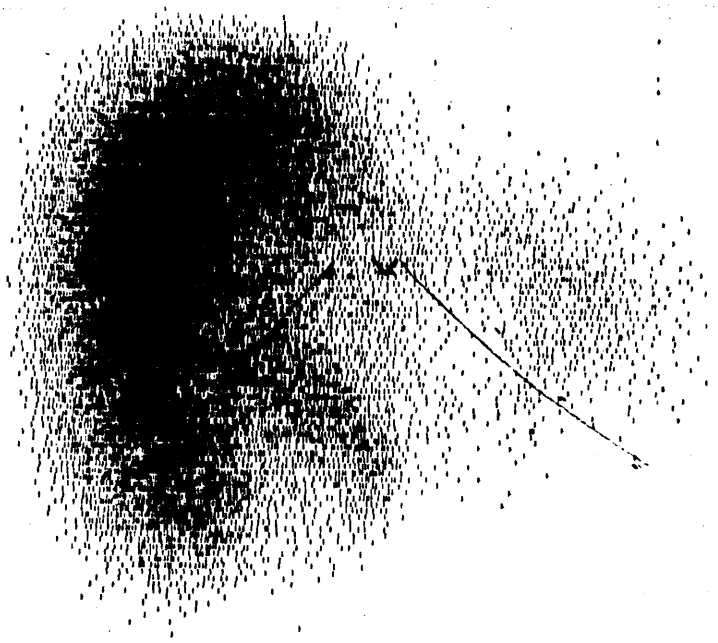


Caso 382. Recidiva ganglionar cervical de enfermedad de Hodgkin.

Figura 61



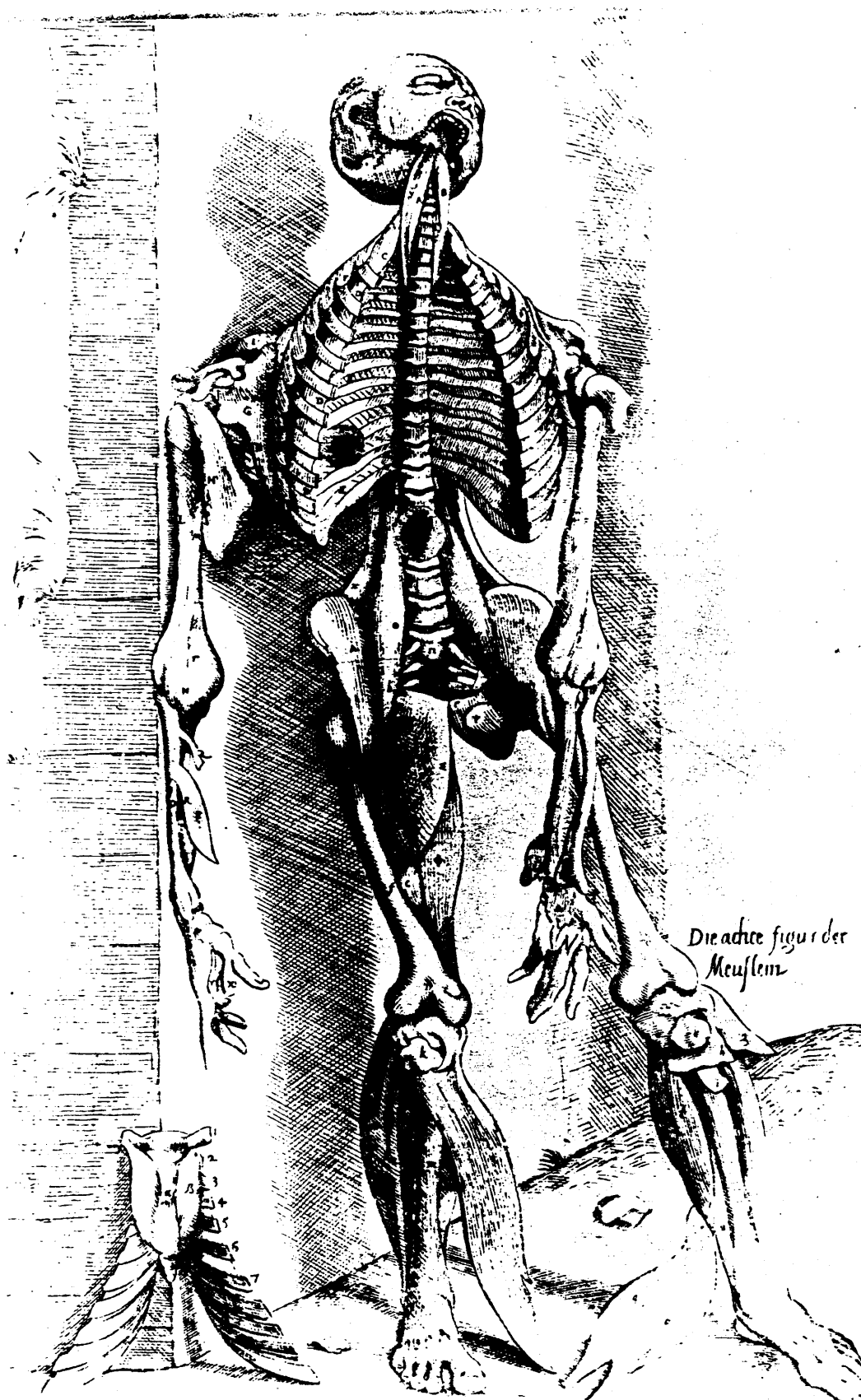
Caso 391. Metástasis cervicales de un carcinoma epidermoide de cavum.



©

Caso 394. Metástasis hepáticas de un adenocarcinoma gástrico.  
 La imagen superior ha sido realizada con  $^{198}\text{Au}$  coloidal;  
 la inferior con citrato de  $^{67}\text{Ga}$ .

Figura 63



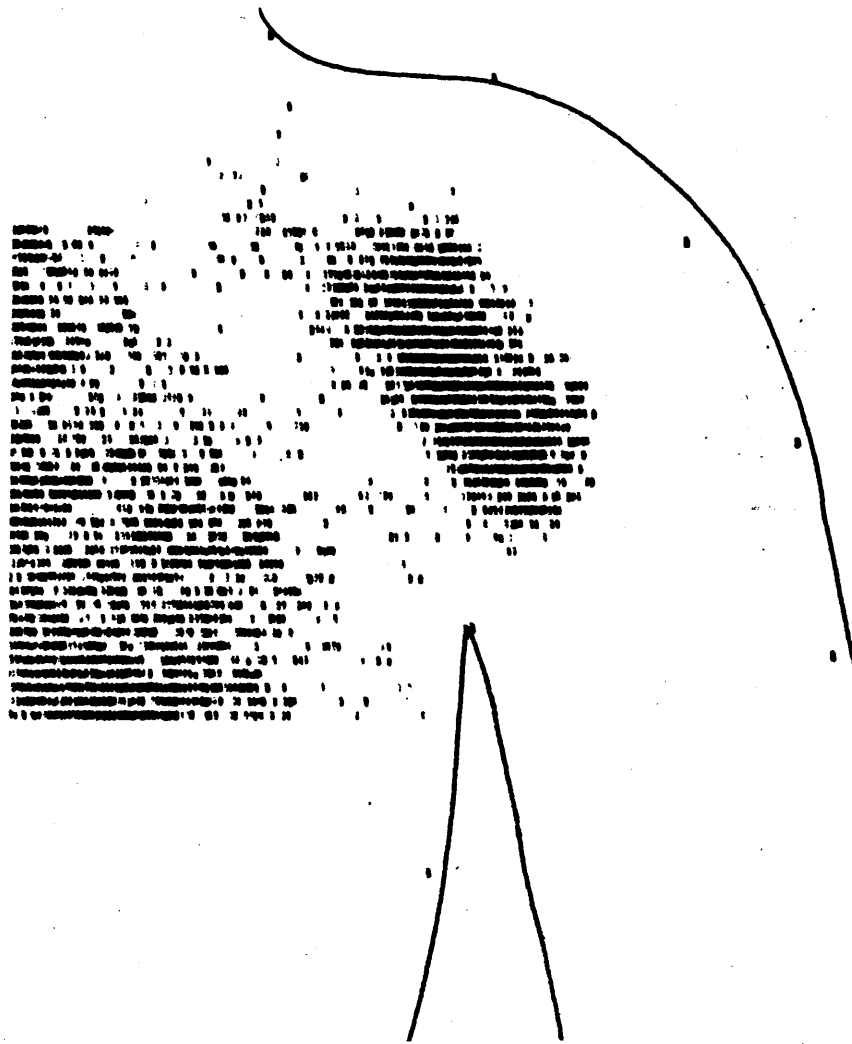
Die adire figur der  
Neuflem

Caso 403. Metástasis vertebral y costal de un adenocarcinoma de mama.

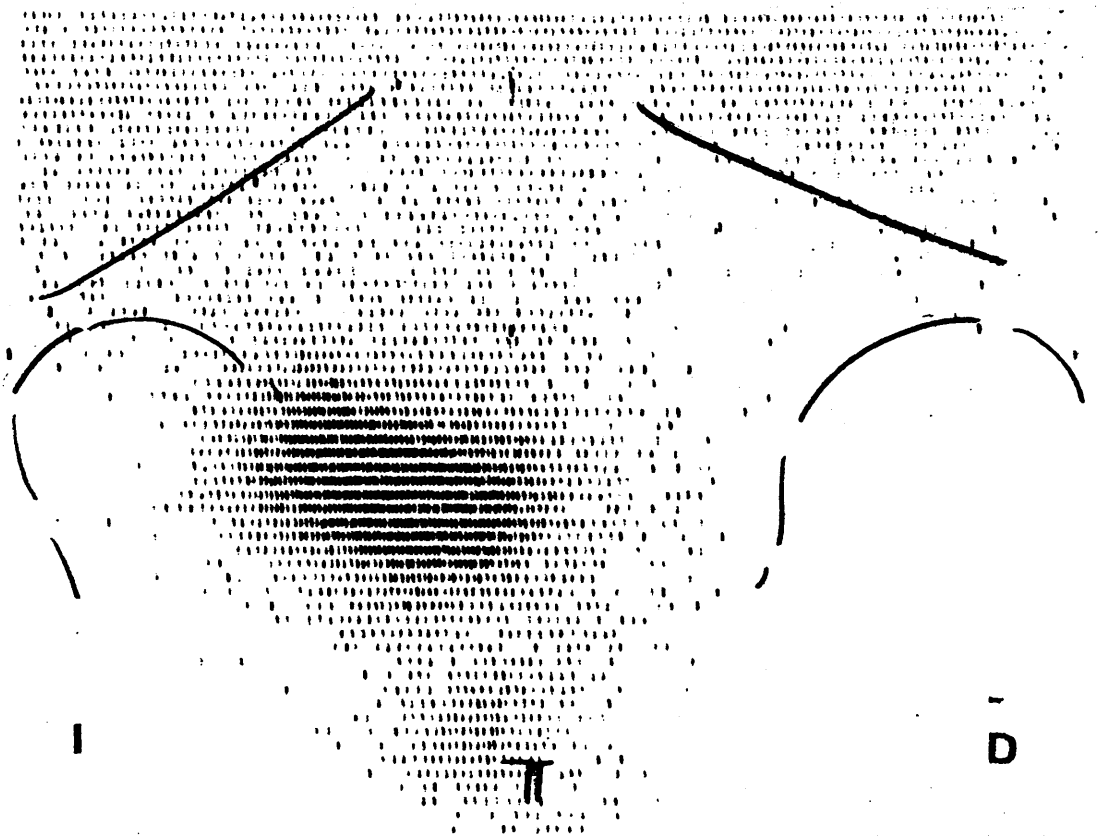
Figura 64



Caso 407. Metástasis peritoneales de un seminoma.



Caso 409. Metástasis en húmero de un carcinoma de células claras de riñón.

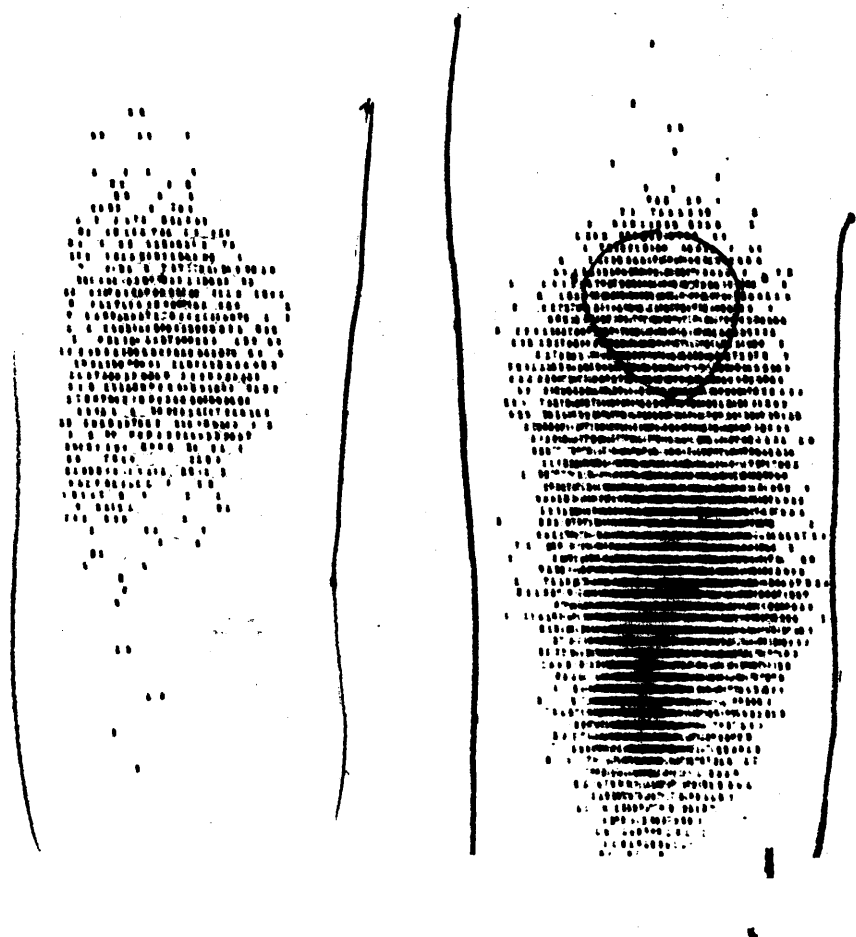


Caso 411. Metástasis pélvica de un carcinoma de células claras de riñón.

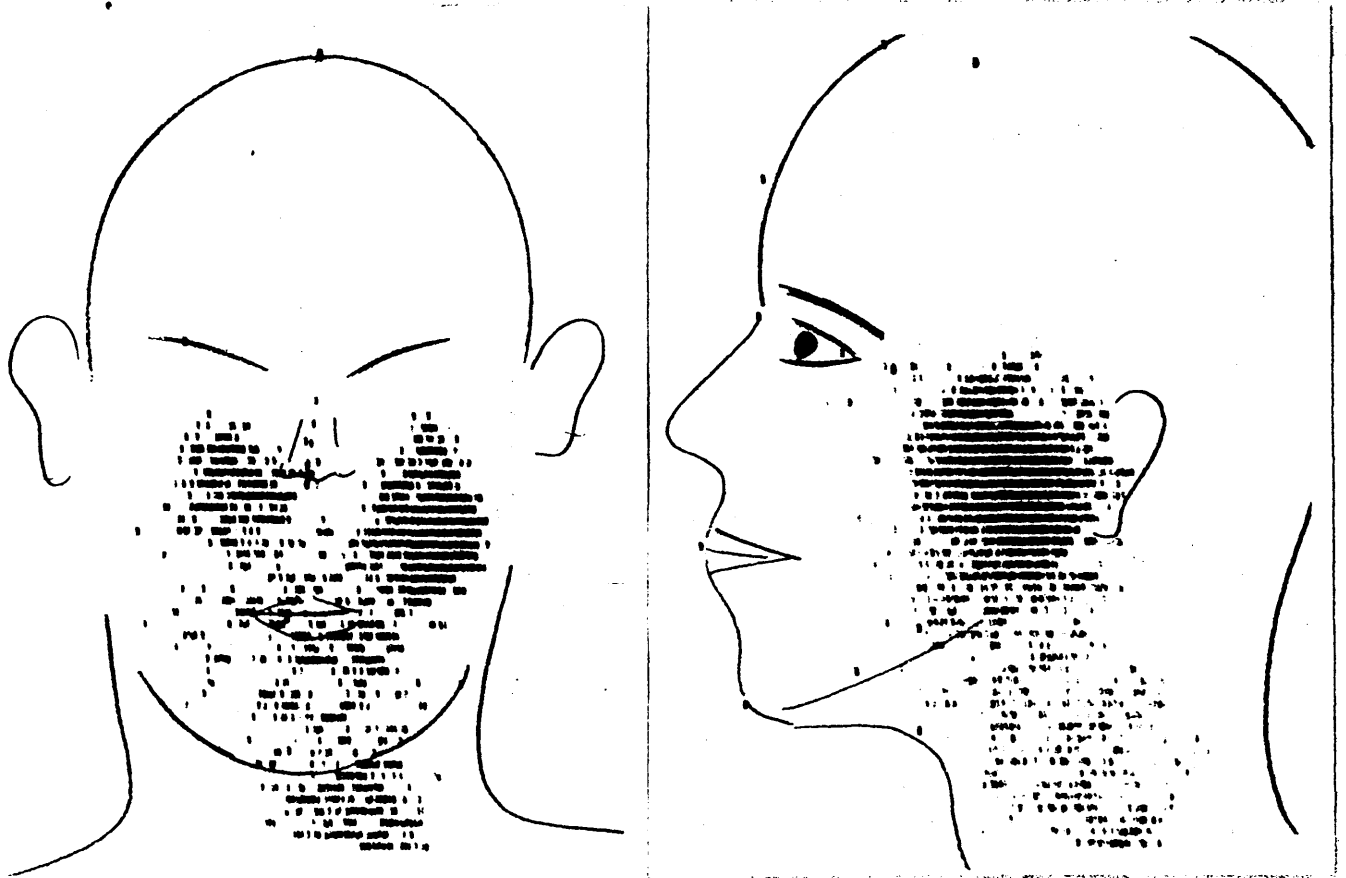




Caso 415. Metástasis supraclavicular de un melanoma.

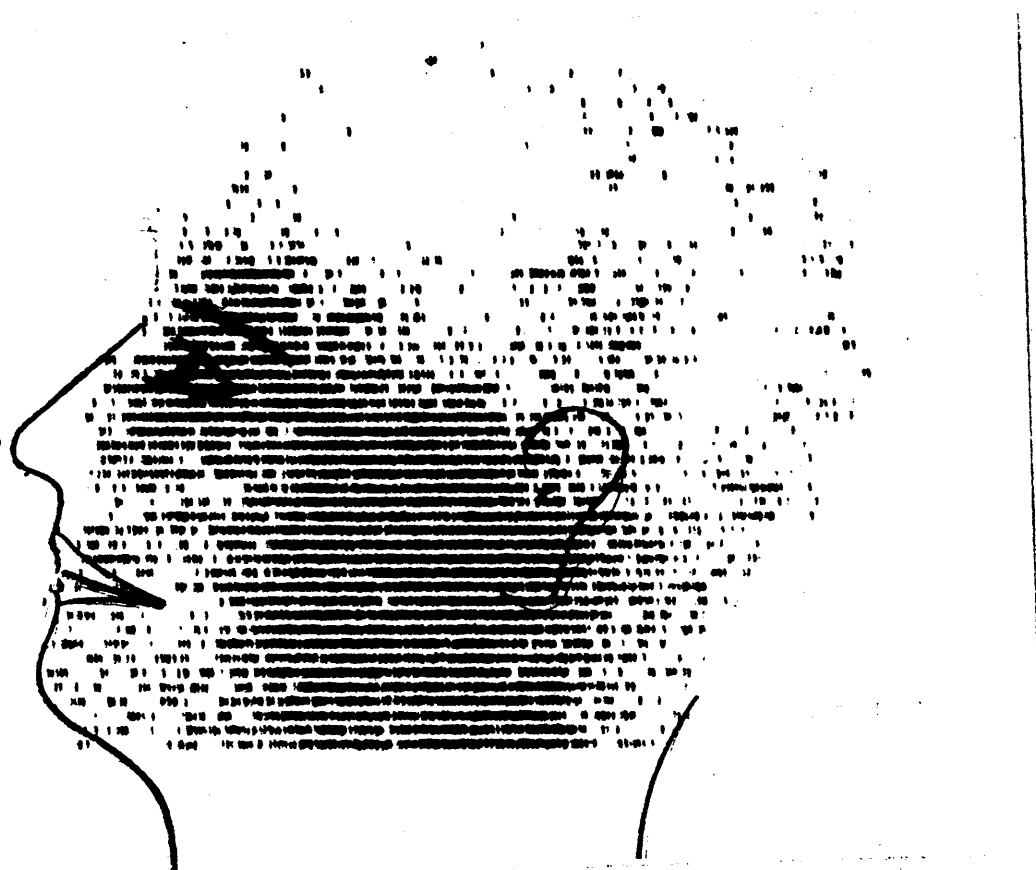


Caso 416. Metástasis en tibia izquierda de un neuroblastoma.



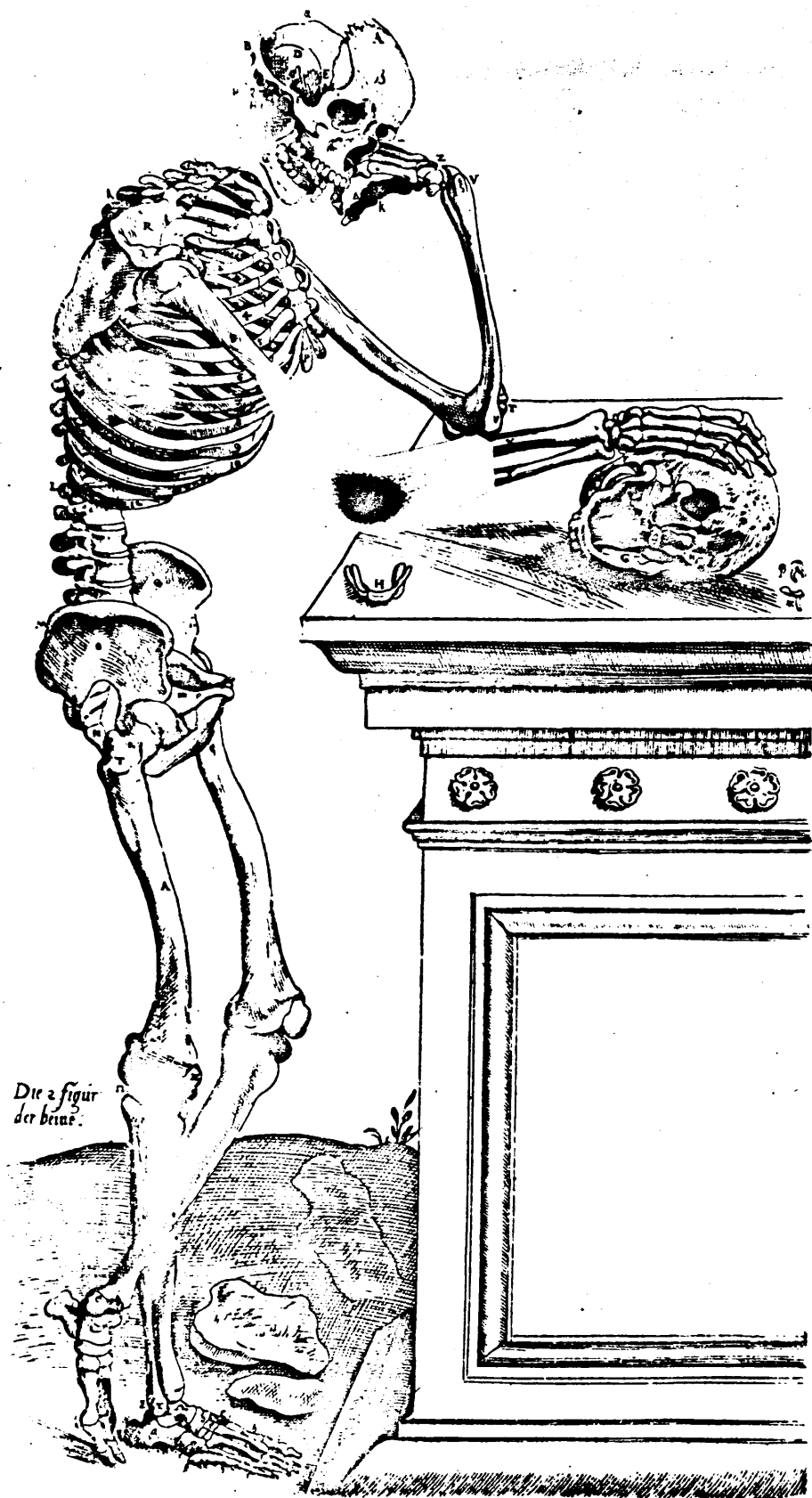
Caso 420. Metástasis en malar izquierdo de un sarcoma de Ewing de tibia.

## **10.2. ENFERMEDADES BENIGNAS**

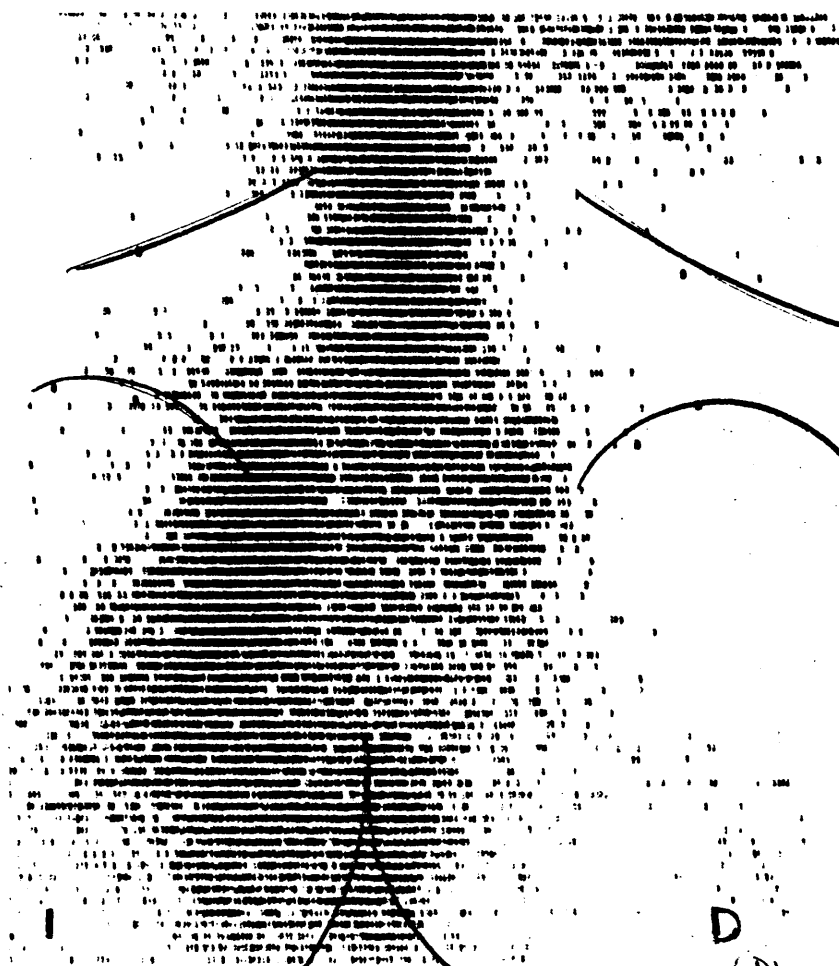


Caso 472. Meningioma temporal.

Figura 71

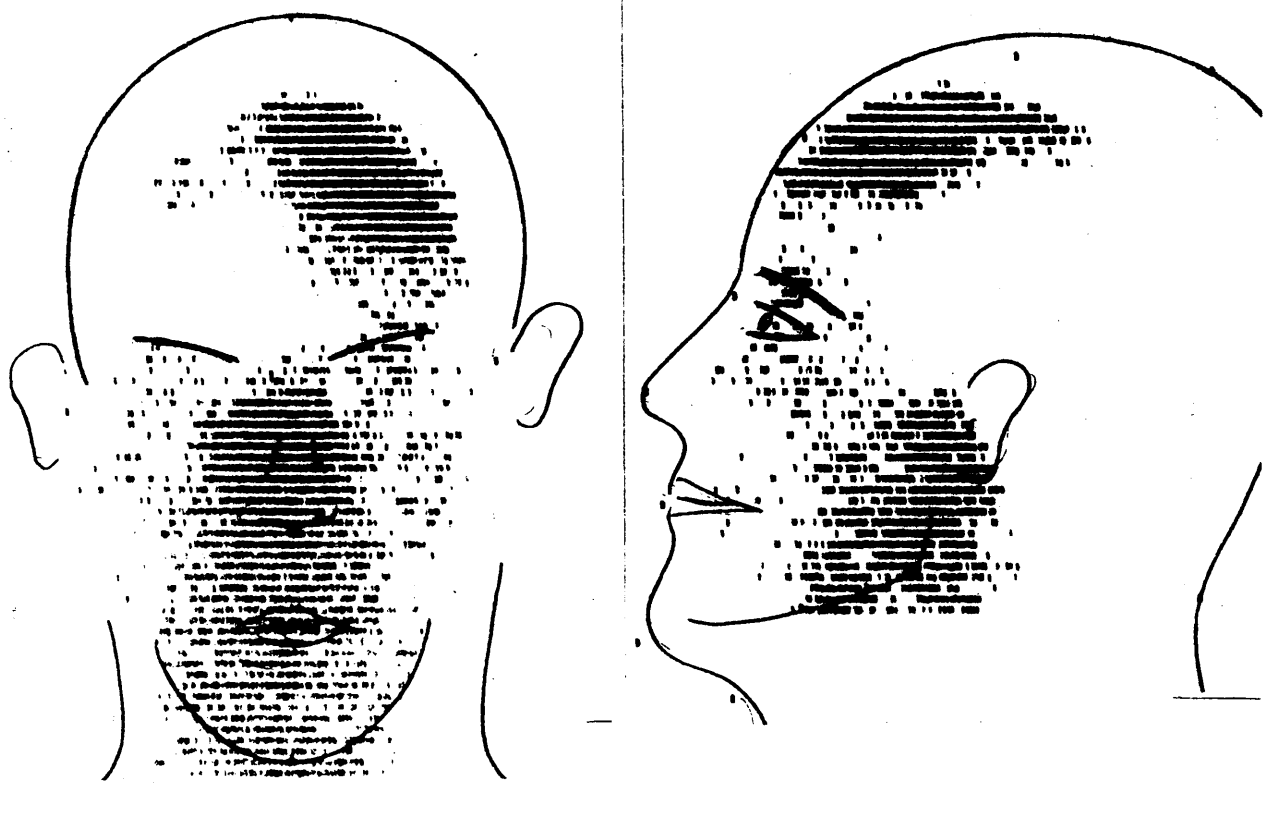


Caso 480. Osteoma de codo derecho.



Caso 487. Osteítis deformante. Afectación de columna lumbar, ilíaco y rama isquiopubiana izquierdas.

Figura 73

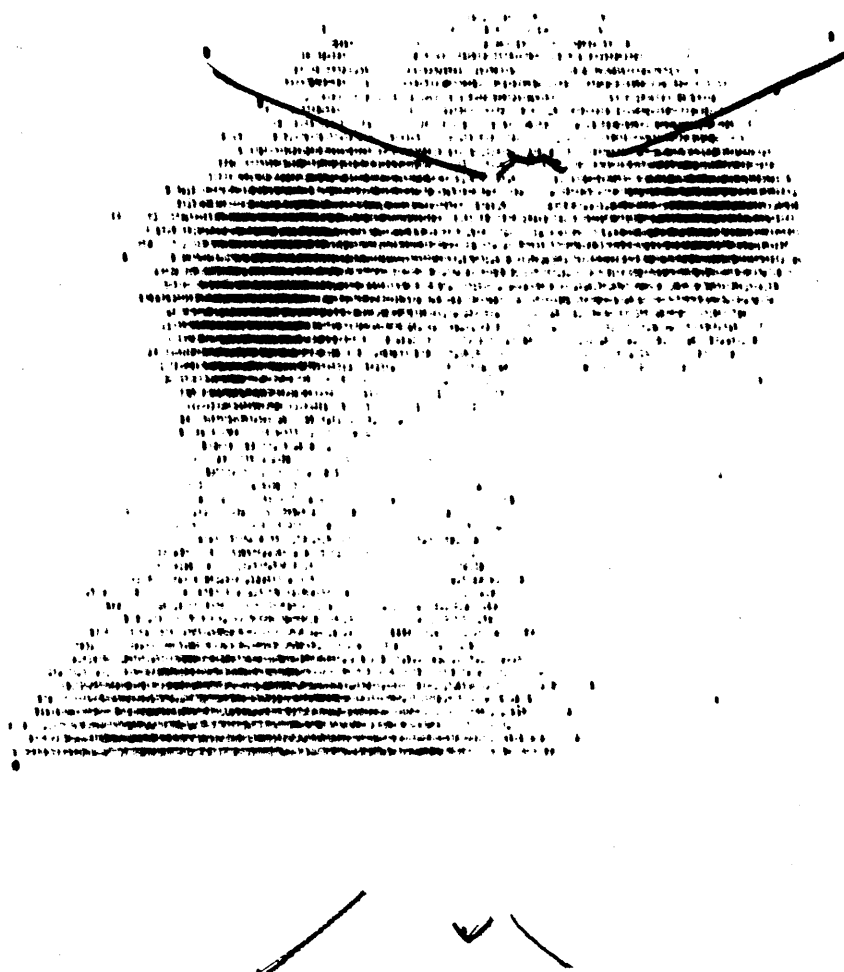


Caso 488. Osteítis deformante.





Caso 495. Quiste hidatídico hepático. No se evidencia depósito del citrato de  $^{67}\text{Ga}$  sobre la tumoración hepática.



Caso 518. Aspergilosis.

Figura 76



Caso 522. Absceso perirrenal por pielonefritis xantomatosa.



Caso 523. Absceso intestinal post-quirúrgico.

Figura 78